

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

ΑΘΗΝΑ 29 & 30 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2017

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία:
ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Dr. med. Γιώργος Λιακάκης, Νευρολόγος

Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική

Αιγινήτειο Νοσοκομείο



Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία: ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων

COI Disclosure:
No conflicts of interest

Dr. med. Γιώργος Λιακάκης, Νευρολόγος
Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική
Αιγινήτειο Νοσοκομείο



Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία: ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Αναφορά της παρουσίασης σε “off label” χρήσεις των κάτωθι φαρμάκων:

Azathioprine
Mycophenolate Mofetil
Cyclosporine A
Tacrolimus
Cyclophosphamide
Methotrexate

Rituximab
Aquaporin
Atacicept
Belinumab
Epratuzumab
Eculizumab

Fingolimod
Medi-55
Tocilizumab
Ofatumumab
ocrelizumab
Bortezomib



Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

- ❖ Η σταδιακή κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών οδηγεί στο σχεδιασμό νέων θεραπειών
- ❖ Η διαχείριση των αυτοάνοσων νευρολογικών παθήσεων περιλαμβάνει ογκολογική θεραπεία και ανοσοθεραπεία
- ❖ Στα αυτοάνοσα νοσήματα των οποίων η παθολογία διαμεσολαβείται από ειδικά αντισώματα, πρωτεύοντα θεραπευτικό ρόλο αναλαμβάνουν πλέον τα μονοκλωνικά αντισώματα
- ❖ Η θεραπευτική διαχείριση είναι ειδική για κάθε ασθενή και επηρεάζεται από τη βαρύτητα της νόσου, την παρουσία ή όχι καρκίνου, το ειδικό αντίσωμα και την πρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

γενικές υπομνήσεις πριν την έναρξη

- ❖ Ενημέρωση ασθενούς πριν και κατά τη θεραπεία σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- ❖ Εκτίμηση κατάστασης ανοσοποιητικού συστήματος πριν τη θεραπεία (HepB, HepC, HIV)
- ❖ Αποφυγή εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς κατά τη θεραπεία
- ❖ Προφυλάξεις κατά την εγκυμοσύνη:
 1. Σε ήπιας βαρύτητας νόσο: λήψη ρος γλυκοκορτικοειδών (Prednisone 5-15mg/ημέρα) θεωρείται ασφαλής*
 2. Σε μέτριας βαρύτητας νόσο: γλυκοκορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, IVIG και tacrolimus
 3. Σε νόσο απειλητική για τη ζωή: υψηλή δόση γλυκοκορτικοειδών, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπυρίνη (κυκλοφωσφαμίδη μόνο όταν δε διατίθεται άλλη επιλογή)
 4. Αποφυγή μεθοτρεξάτης και mycophenolate mofetil

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

Κατευθυντήριες οδηγίες στη θεραπευτική αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων

	GCC	AZA	MMF	CsA	TAC	IVIG	PE	RTX	IFN	MIT	CP	MTX	ΆΛΛΟ
ADEM	1					2	2				3*		
NMO	1(O)	1(Σ)	2			3	3	1(Σ)	X	2	3*		
SPS	2	2		~		1	3	~					GABA
TM	1~						2	2		~			
GBS	X					1	1						ICU
CIDP	1	2	~	3	~	1	1	~	3		3*	2	
MMN	X	~		~		1	X	3			2*		
Anti MAG	~					~	~	1	~		~		
MG	1	1(Σ)	2(Σ)	2	3	1(O)	1(O)	~	X		3*	2~	
LES	2	2	~	~		2							

1: πρώτη γραμμή, 2: δεύτερη γραμμή, 3: τρίτη γραμμή, *: μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, ~: ανεπαρκή στοιχεία, X: μη αποδεδειγμένο όφελος και/ή αντενδεικνυόμενο, (O): οξύ επεισόδιο (Σ): συντήρηση, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, NMO: neuromyelitis optica, SPS: Stiff-Person Syndrome, TM: transverse myelitis, GBS: Guillain-Barre Syndrome, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MMN: multifocal motor neuropathy, MAG: myelin-associated glycoprotein, MG: Myasthenia gravis, LES: Lambert-Eaton Syndrome, GCC: glucocorticoids AZA: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil, CsA: cyclosporineA, TAC: Tacrolimus, IVIG: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, RTX: rituximab, IFN: interferon, MIT: Mitoxantrone, CP: Cyclophosphamide, MTX: Methotrexate
 ΠΗΓΗ: Kraker J, Zivkovic SA (2011). Autoimmune neuromuscular disorders. Curr Neuropharmacol 9 (3): 400–408.

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

από την οξεία φάση στη θεραπεία συντήρησης I

- ❖ 1^η γραμμής θεραπευτική επιλογή σε οξύ επεισόδιο: η ενδοφλέβια έγχυση GCC (methylprednisolone 1000mg i.v. Για 3-5 ημέρες)
- ❖ Επί έλλειψης αποτελεσματικότητας ή ανοχής χρησιμοποιείται IVIG (0.4–1 g/kg ΣΒ ημερησίως για 2–5 ημέρες, συνολικά 2 g/kg ΣΒ) ή PE (3-7 συνεδρίες παρήμερο)
- ❖ Άμεση αξιολόγηση αποτελεσματικότητας θεραπείας οξείας φάσης: επι μη απόκρισης επιλογή παράγοντα επόμενου επιπέδου
- ❖ Tapering GCC συνήθως από 60mg prednisone pos, μειούμενο
- ❖ Επαναξιολόγηση συνέχισης του Tapering στις 6-12 εβδομάδες
- ❖ Σχεδιασμός θεραπείας συντήρησης

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

από την οξεία φάση στη θεραπεία συντήρησης II

Αγωγή	Δοσολογία	Οδός	Σχεδιασμός	Παρακολούθηση	Αλλαγή θεραπείας
Prednisone	15-30mg	Pos	Ημερησίως, μείωση μετά το έτος	Glu, ηλεκτρολύτες, ΑΠ, ΟΠ, υποκατάσταση Βιτ. D και ασβεστίου, αναστολείς αντλίας πρωτονίων	Μονοθεραπεία δε συστήνεται πέραν 1,5 έτους. Αλλαγή σε AZA, MMF, RTX
IVIg	0.4–1 g/kg ΣΒ ημερησίως	i.v.	Ανά 3 εβδομάδες ή ανάλογα με κλινική εικόνα	Αντένδειξη: έλλειψη IgA	Αλλαγή σε: prednisone, AZA, MMF, RTX
CP	500-1000mg/m ² 1-2mg/kg	i.v. Pos	Μηνιαίως για 3-6 μήνες	Το ναδίρ των κυτταρικών σειρών του αίματος παρατηρείται μεταξύ 8 ^{ης} και 14 ^{ης} ημέρας από την έγχυση κάθε επόμενη δόση αναπροσαρμόζεται ανάλογα με τν κυτοπενία που προκάλεσε η προηγούμενη / επιτήρηση χολερυθρίνης και νεφρικής λειτουργίας	Αντένδειξη: αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βαριά καταστολή του μυελού των οστών. Επαναξιολόγη της κλινικής εικόνας στο 1 ^ο εξάμηνο της θεραπείας και αλλαγή σε Pos ή αλλαγή σε AZA ή MMF

ΠΗΓΗ:Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al. (2012). Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. Mult Scler Relat Disord 1 (4): 180–187.

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

Θεραπεία συντήρησης

Αγωγή	Δοσολογία	Οδός	Σχεδιασμός	Παρακολούθηση	Αλλαγή θεραπείας
AZA (+Prednisone)	2-3mg/kg/ημέρα (+0,5mg/kg/ημέρα)	pos	1-2 x/ημέρα (tapering prednisone στους 6-9 μήνες)	Αρχικά: γενική αίματος, νεφρική και ηπατική λειτουργία / Στόχευση σε MCV>5fL εβδομαδιαία επιτήρηση κυτταρικών σειρών και ηπατικών τον πρώτο μήνα και μηνιαία στη συνέχεια για 6 μήνες, ακολούθως 2x/ετησίως / διατήρηση ουδετεροφίλων> 1000/μL.	Εάν δεν παρατηρήθηκε αύξηση MCV στην αρχική λήψη, εξετάστε αύξηση κατά 0,5-1mg/kg/ημέρα / αύξηση δόσης και διάρκειας θεραπείας με Prednisone / αλλαγή σε RTX ή MMF
MMF (+Prednisone)	1000-3000mg/ημέρα (+30mg/ημέρα)	pos	2x/ημέρα (tapering prednisone στους 6-9 μήνες)	αρχικά: γενική αίματος ηπατικές και νεφρικές τιμές / στόχευση σε απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων 1000-1500/μL / κατόπιν εβδομαδιαία γενική αίματος ηπατικές και νεφρικές τιμές για ένα μήνα και μηνιαίως για 6 μήνες/ ακολούθως 2x/έτος	Εάν ο στόχος του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων δεν επιτευχθεί στη μέγιστη δόση των 3000mg/ημέρα αναμείνατε υποτροπή / αλλαγή σε RTX
CsA	Αρχικά 2-5mg/kg/ημέρα	pos	2x/ημέρα	Στενό θεραπευτικό παράθυρο. Χρήζει συχνής επιτήρησης επιπέδων στο αίμα προς αποφυγή νεφροτοξικότητας. Συχνή μέτρηση κυτταρικών σειρών και Cr.	Αλλαγή επό υψηλής ΑΠ και νεφροτοξικότητας
TAC	0,15-0,3mg/kg	pos	2x/ημέρα	Στενό θεραπευτικό παράθυρο. Χρήζει συχνής επιτήρησης επιπέδων στο αίμα προς αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών και βελτιστοποίηση ανοσοκαταστολής. Συχνή μέτρηση κυτταρικών σειρών και Cr.	δια με CsA
MTX	15-25mg	pos	εβδομαδιαία	Ηπατικός έλεγχος ανά 3μηνο / υποκατάσταση φυλλικού οξέος και αποφυγή ΜΣΑΦ. Προσοχή σε γενική αίματος και νεφρικές τιμές	Αλλαγή σε AZA, MMF, RTX
MIT	12mg/m ²	i.v.	Μηνιαίως για 6 μήνες και ακολούθως με την ίδια συχνότητα στη μισή δόση/ συνολικά 120mg/m ²	Αρχικά ΗΚΓ έλεγχος και επανάληψη μηνιαίως / εξαίρεση ασθενών με κλάσμα εξώθησης <50%	Χρήση με προσοχή και μόνο επί εξάντλησης ασφαλέστερων θεραπειών επιλογών. Αλλαγή σε AZA, MMF, RTX
RTX	1000mg ή 375mg	i.v.	2x1000mg σε απόσταση 2 εβδομάδων ή 4x 375mg ανά εβδομάδα	Αρχικά έλεγχος για HepB / μηνιαίως έλεγχος γενικής αίματος και υποπληθυσμών CD19 και CD20 . Εάν δεν επιτευχθεί ταπείνωση αριθμού CD19 και CD20 εξετάστε αλλαγή της θεραπείας / Ετήσιος έλεγχος ανοσοσφαιρινών	Υποτροπές στις 3 πρώτες εβδομάδες δεν αποτελούν αποτυχία της θεραπείας. Αλλαγή σε AZA, MMF

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

νεότερες θεραπείες: αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

- ❖ Δεν απορρίπτεται από το ανοσοποιητικό
- ❖ Επανεκκίνηση του συστήματος
- ❖ Πιθανώς περιέχεται το «ελάττωμα» της αυτοανοσίας
- ❖ Πηγή: περιφερικό αίμα ή μυελός των οστών
- ❖ Επανεισαγωγή (conditioning)

Εφαρμογή σε σειρά ασθενών με RRMS (Burt et al 2015) και 5ετές follow-up: -βελτίωση στην κλίμακα EDSS στα δύο έτη

-4 years relapse free: 80%

-progression-free survival: 87%

Κλινικές δοκιμές για NMO και CIDP

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs

- ❖ Ταχύτερα αναπτυσσόμενη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων
- ❖ Περισσότερα από 30 μόρια φέρουν έγκριση του FDA
- ❖ Πλήθος αντισωμάτων από κοινή γενετική πηγή
- ❖ Αντιστοιχούν σε κοινό επίτοπο
- ❖ Μεγάλη ειδικότητα στόχου
- ❖ αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs: Rituximab

Φαρμακευτικός παράγοντας	Στόχος/δράση	Πιθανοί μηχανισμοί	Στάδιο εξέλιξης
Aquaporumab	AQP4	Μη παθογενές αντίσωμα υψηλής ειδικότητας για τον επίτοπο AQP4 που αποτρέπει την πρόσδεση του αυτοαντισώματος	Προκλινικές μελέτες
Atacicept	APRIL-BAFF	Μπλοκάρει την πρόσδεση BAFF και APRIL / μειώνει τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (APC's)/ ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες σε MS, SLE, και οπτική νευτίτιδα
Belinumab	BAFF	BAFF ανταγωνιστής προωθεί την απόπτωση των Β λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε περιορισμό των APC's /αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρωνενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για SLE , κλινικές μελέτες για SLE και MG
Epratuzumab	CD22	Αναστέλλει την ενεργοποίηση του BCR και τη διακίνηση Β λεμφοκυττάρων / μειώνει αλλεργικά Β λεμφοκύτταρα	Κλινικές μελέτες για SLE
Eculizumab	C5 (συμπλήρωμα)	Αναστολή παράγοντα C5 και πρόληψη ενεργοποίησης συμπληρώματος και μηχανισμού φλεγμονής	Έγκριση για PNH και aHUS / κλινικές μελέτες για NMO, MG, GBS
Fingolimod	S1P υποδοχέας	Μπλοκάρει τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων σε περιφερικούς ιστούς	Έγκριση για MS, κλινικές μελέτες για MS και CIDP
Medi-55 land κ.α. CD19 mAbs	CD19	Μειώνει τα προφλεγμονώδη Β λεμφοκύτταρα και APC's /ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες για NMO, MS
Tocilizumab SA237	IL-6 υποδοχέας	Μπλοκάρει τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από την IL-6 / μειώνει την επιβίωση των APS's και τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για RA / κλινικές μελέτες για άλλα αυτοάνοσα ν.
Rituximab (ofatumumab, ocrelizumab)	CD20	Εξαντλεί Β λεμφοκύτταρα (ώριμα, ανώριμα, μνήμης) μειώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, ενδεχομένως μειώνει τα APC's / έμμεση άυξηση BAFF	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς (RTX, ofatumumab) RA (RTX)/ κλινικές μελέτες για MS, MG
Bortezomib	Proteasome	Προσδένεται στο πρωτεάσωμα 26S , μειώνει τα ακυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και οδηγεί σε απόπτωση APC's	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς/ κλινικές μελέτες για MG, SLE, RA

APC:antibody-producing cell/ Ahus: atypical hemolytic-uremic syndrome/ GBS: Guillain-Barré syndrome/ NMO: neuromyelitis optica/ PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;/RA: rheumatoid arthritis/ SLE,:systemic lupus erythematosus/MS: multiple sclerosis/ MG:myasthenia Gravis/ AQP4: aquaporin-4/ BAFF: B-cell activating factor/ APRIL: a proliferation-inducing ligand/ IL-6: interleukin-6/ S1P: sphingosine 1-phosphate/ BCR: B-cell receptor/ CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

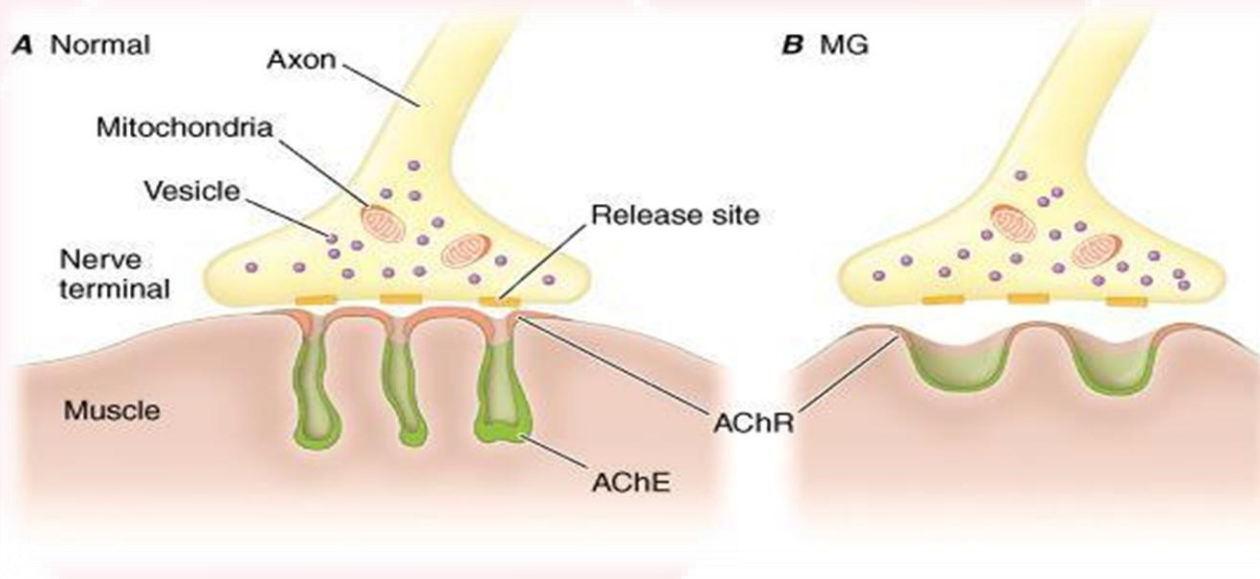
στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs: Rituximab

- ❖ Αρχικά στην αντιμετώπιση Β-λεμφώματος
- ❖ Απόπτωση Β λεμφοκυττάρων
- ❖ Στόχευση αντιγόνου CD20 (Β κύτταρα μνήμης)
- ❖ Μέγιστο κλινικό αποτέλεσμα εντός 2 μηνών
- ❖ Αργή ανάκαμψη πληθυσμών Β κυττάρων μνήμης για 2 έτη

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-MG

- ❖ MG: χρόνια αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης
- ❖ Χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία και εύκολη κόπωση
- ❖ Αυτοαντισώματα για τον υποδοχέα ACh (80%)
- ❖ Αυτοαντισώματα για muscle-specific tyrosine kinase (Anti-Musk)
- ❖ Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP4):Musk>AChR



Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-MG

- ❖ AChR Ab MG (IgG1): καταστροφή AChR μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος
- ❖ MuSK Ab MG (IgG4): αναστολή πρόσδεσης LRP4 σε MuSK

Υπότυποι MG*:

1. earlyonset AChR Ab MG (EOMG)
2. late-onset AChR Ab MG (LOMG)
3. MuSK Ab MG
4. thymomaassociated MG
5. seronegative MG
6. ocular MG

*Meriggioli MN, Sanders DB (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 8 (5): 475 490.

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία: MG

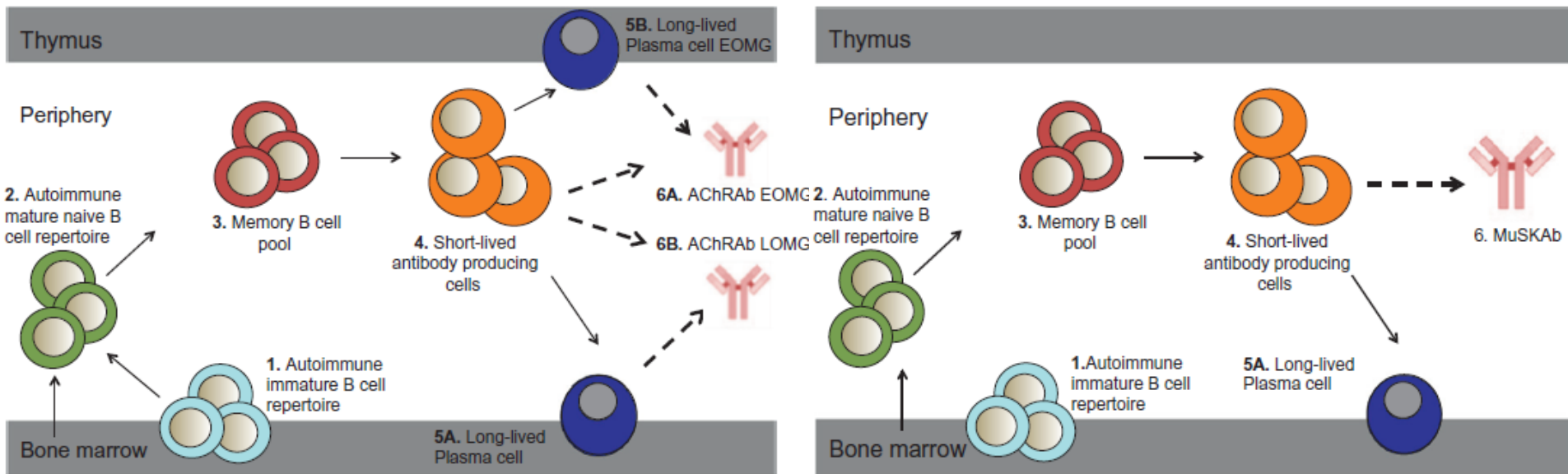
Κατευθυντήριες οδηγίες στη θεραπευτική αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων

	GCC	AZA	MMF	CsA	TAC	IVIG	PE	RTX	IFN	MIT	CP	MTX	ΆΛΛΟ
ADEM	1					2	2				3*		
NMO	1(O)	1(Σ)	2			3	3	1(Σ)	X	2	3*		
SPS	2	2		~		1	3	~					GABA
TM	1~						2	2		~			
GBS	X					1	1						ICU
CIDP	1	2	~	3	~	1	1	~	3		3*	2	
MMN	X	~		~		1	X	3			2*		
Anti MAG	~					~	~	1	~		~		
MG	1	1(Σ)	2(Σ)	2	3	1(O)	1(O)	~	X		3*	2~	
LES	2	2	~	~		2							

1: πρώτη γραμμή, 2: δεύτερη γραμμή, 3: τρίτη γραμμή, *: μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, ~: ανεπαρκή στοιχεία, X: μη αποδεδειγμένο όφελος και/ή αντενδεικνύμενο, (O): οξύ επεισόδιο (Σ): συντήρηση, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, NMO: neuromyelitis optica, SPS: Stiff-Person Syndrome, TM: transverse myelitis, GBS: Guillain-Barre Syndrome, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MMN: multifocal motor neuropathy, MAG: myelin-associated glycoprotein, MG: Myasthenia gravis, LES: Lambert-Eaton Syndrome, GCC: glucocorticoids AZA: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil, CsA: cyclosporineA, TAC: Tacrolimus, IVIG: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, RTX: rituximab, IFN: interferon, MIT: Mitoxantrone, CP: Cyclophosphamide, MTX: Methotrexate
 ΠΗΓΗ: Kraker J, Zivkovic SA (2011). Autoimmune neuromuscular disorders. Curr Neuropharmacol 9 (3): 400–408.

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-MG



- ❖ Rituximab: διατηρήσιμη κλινική βελτίωση σε παράλληλη λήψη με μειούμενη GCC θεραπεία ή κατόπιν ολοκλήρωσης GCC ή PE
- ❖ κλινική βελτίωση / μείωση δείκτη αντισωμάτων εντός 3μήνου
- ❖ Κλινική μελέτη φάσης II για την αποτελεσματικότητα της Rituximab σε AChR Ab MG βρίσκεται σε εξέλιξη
(ClinicalTrials.gov identifier: NCT02110706)

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs: MG

Φαρμακευτικός παράγοντας	Στόχος/δράση	Πιθανοί μηχανισμοί	Στάδιο εξέλιξης
Aquaporumab	AQP4	Μη παθογενές αντίσωμα υψηλής ειδικότητας για τον επίτοπο AQP4 που αποτρέπει την πρόσδεση του αυτοαντισώματος	Προκλινικές μελέτες
Atacicept	APRIL-BAFF	Μπλοκάρει την πρόσδεση BAFF και APRIL / μειώνει τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (APC's)/ ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες σε MS, SLE, και οπτική νευτίτιδα
Belinumab	BAFF	BAFF ανταγωνιστής προωθεί την απόπτωση των Β λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε περιορισμό των APC's /αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρωνενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για SLE , κλινικές μελέτες για SLE και MG
Epratuzumab	CD22	Αναστέλλει την ενεργοποίηση του BCR και τη διακίνηση Β λεμφοκυττάρων / μειώνει αλλεργικά Β λεμφοκύτταρα	Κλινικές μελέτες για SLE
Eculizumab	C5 (συμπλήρωμα)	Αναστολή παράγοντα C5 και πρόληψη ενεργοποίησης συμπληρώματος και μηχανισμού φλεγμονής	Έγκριση για PNH και aHUS / κλινικές μελέτες για NMO, MG, GBS
Fingolimod	S1P υποδοχέας	Μπλοκάρει τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων σε περιφερικούς ιστούς	Έγκριση για MS, κλινικές μελέτες για MS και CIDP
Medi-55 land κ.α. CD19 mAbs	CD19	Μειώνει τα προφλεγμονώδη Β λεμφοκύτταρα και APC's /ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες για NMO, MS
Tocilizumab SA237	IL-6 υποδοχέας	Μπλοκάρει τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από την IL-6 / μειώνει την επιβίωση των APS's και τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για RA / κλινικές μελέτες για άλλα αυτοάνοσα ν.
Rituximab (ofatumumab, ocrelizumab)	CD20	Εξαντλεί Β λεμφοκύτταρα (ώριμα, ανώριμα, μνήμης) μειώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, ενδεχομένως μειώνει τα APC's / έμμεση αύξηση BAFF	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς (RTX, ofatumumab) RA (RTX)/ κλινικές μελέτες για MS, MG
Bortezomib	Proteasome	Προσδένεται στο πρωτεάσωμα 26S , μειώνει τα ακυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και οδηγεί σε απόπτωση APC's	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς/ κλινικές μελέτες για MG, SLE, RA

APC:antibody-producing cell/ Ahus: atypical hemolytic-uremic syndrome/ GBS: Guillain-Barré syndrome/ NMO: neuromyelitis optica/ PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;/RA: rheumatoid arthritis/ SLE,:systemic lupus erythematosus/MS: multiple sclerosis/ MG:myasthenia Gravis/ AQP4: aquaporin-4/ BAFF: B-cell activating factor/ APRIL: a proliferation-inducing ligand/ IL-6: interleukin-6/ S1P: sphingosine 1-phosphate/ BCR: B-cell receptor/ CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-NMO

- ❖ NMO: χρόνια αυτοάνοση διαταραχή που κυρίως επηρεάζει το νωτιαίο μυελό και τα οπτικά νεύρα (TM / ON)
- ❖ Αυτοαντισώματα κατά του διαύλου AQP4 (αστροκύτταρα οπτικών νεύρων, NM και περικοιλιακών περιοχών) στο 80% των ασθενών
- ❖ Το αυτοαντίσωμα AQP4-IgG ανιχνεύεται στον ορό και το ENY
- ❖ Παθογενετικός μηχανισμός:
 1. ενεργοποίηση συμπληρώματος
 2. ADCC

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-NMO

- ❖ RTX: Μείωση αριθμού υποτροπών και βαρύτητας αναπηρίας
- ❖ κλινική βελτίωση χωρίς σημαντική μείωση δείκτη αντισωμάτων
- ❖ Συμπέρασμα: η RTX δεν εξαντλεί τον κυτταρικό πληθυσμό που παράγει το αυτό-αντίσωμα
- ❖ Υπόθεση: η RTX επηρεάζει την ισορροπία προφλεγμονωδών (IL-6, IL-17A, TNF) και αντιφλεγμονωδών (IL-10, IL-35) παραγόντων

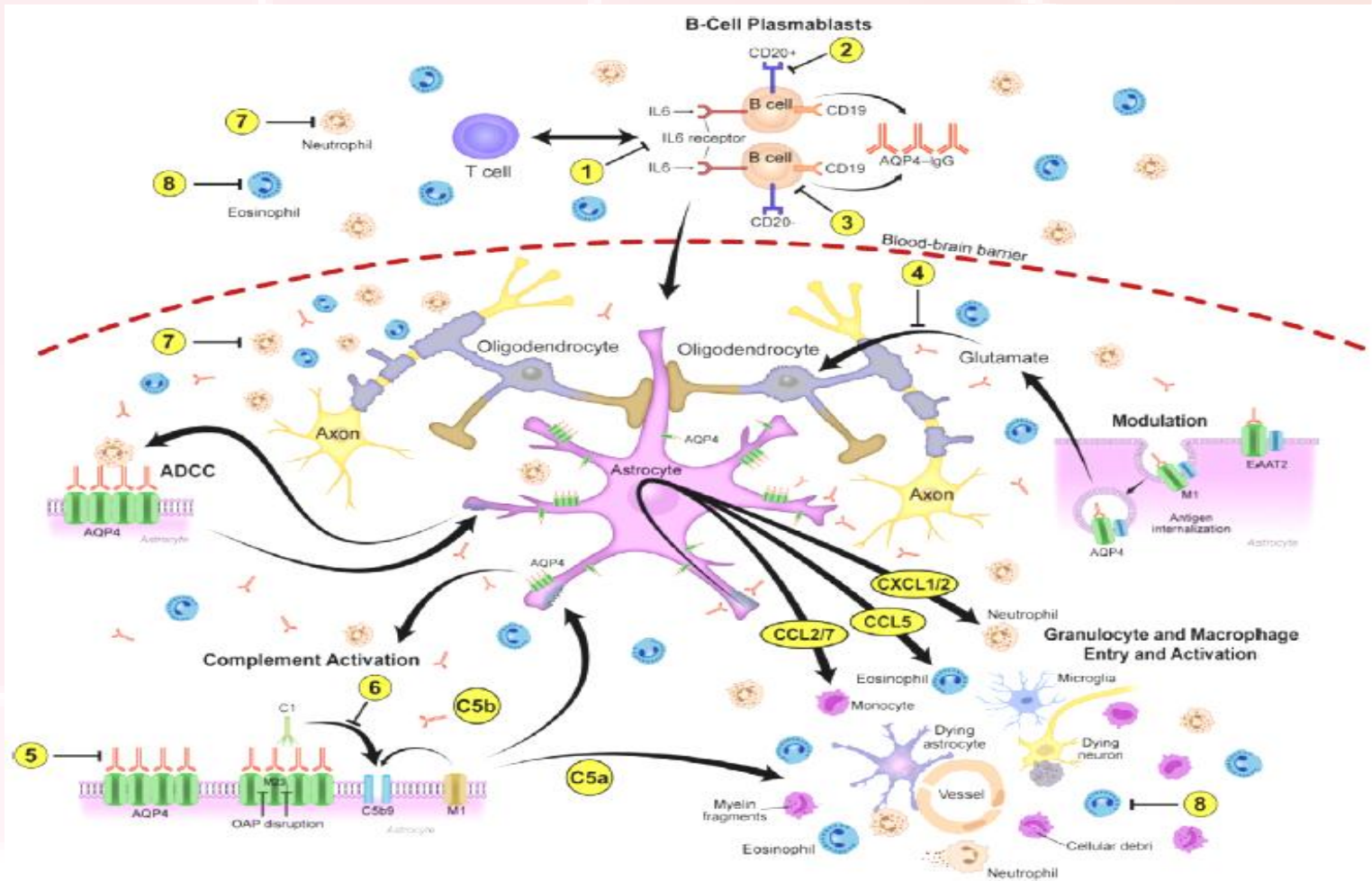
Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs: NMO

Φαρμακευτικός παράγοντας	Στόχος/δράση	Πιθανοί μηχανισμοί	Στάδιο εξέλιξης
Aquaporumab	AQP4	Μη παθογενές αντίσωμα υψηλής ειδικότητας για τον επίτοπο AQP4 που αποτρέπει την πρόσδεση του αυτοαντισώματος	Προκλινικές μελέτες
Atacicept	APRIL-BAFF	Μπλοκάρει την πρόσδεση BAFF και APRIL / μειώνει τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (APC's)/ ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες σε MS, SLE, και οπτική νευτίπδα
Belinumab	BAFF	BAFF ανταγωνιστής προωθεί την απόπτωση των Β λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε περιορισμό των APC's /αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρωνενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για α SLE , κλινικές μελέτες για SLE και MG
Epratuzumab	CD22	Αναστέλλει την ενεργοποίηση του BCR και τη διακίνηση Β λεμφοκυττάρων / μειώνει αλλεργικά Β λεμφοκύτταρα	Κλινικές μελέτες για SLE
Eculizumab	C5 (συμπλήρωμα)	Αναστολή παράγοντα C5 και πρόληψη ενεργοποίησης συμπληρώματος και μηχανισμού φλεγμονής	Έγκριση για PNH και aHUS / κλινικές μελέτες για NMO , MG, GBS
Fingolimod	S1P υποδοχέας	Μπλοκάρει τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων σε περιφερικούς ιστούς	Έγκριση για MS, κλινικές μελέτες για MS και CIDP
Medi-55 land κ.α. CD19 mAbs	CD19	Μειώνει τα προφλεγμονώδη Β λεμφοκύτταρα και APC's /ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες για NMO , MS
Tocilizumab SA237	IL-6 υποδοχέας	Μπλοκάρει τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από την IL-6 / μειώνει την επιβίωση των APS's και τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για RA / κλινικές μελέτες για άλλα αυτοάνοσα ν.
Rituximab (ofatumumab, ocrelizumab)	CD20	Εξαντλεί Β λεμφοκύτταρα (ώριμα, ανώριμα, μνήμης) μειώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, ενδεχομένως μειώνει τα APC's / έμμεση άυξηση BAFF	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς (RTX, ofatumumab) RA (RTX)/ κλινικές μελέτες MS, MG, NMO
Bortezomib	Proteasome	Προσδένεται στο πρωτεάσωμα 26S , μειώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και οδηγεί σε απόπτωση APC's	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς/ κλινικές μελέτες για MG, SLE, RA

APC:antibody-producing cell/ Ahus: atypical hemolytic-uremic syndrome/ GBS: Guillain-Barré syndrome/ NMO: neuromyelitis optica/ PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;/RA: rheumatoid arthritis/ SLE,:systemic lupus erythematosus/MS: multiple sclerosis/ MG:myasthenia Gravis/ AQ4: aquaporin-4/ BAFF: B-cell activating factor/ APRIL: a proliferation-inducing ligand/ IL-5: interleukin-6/ S1P: sphingosine 1-phosphate/ BCR: B-cell receptor/ CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία στοχευμένες θεραπείες-NMO



Παθογενετικός μηχανισμός στην NMO / στρατηγική θεραπειών: (1) interleukin-6 (IL-6) inhibitors: tocilizumab; SA237: phase III trial (2) CD20: rituximab; (3) CD19: Medi-551, phase III trial (4) glutamate antagonists; (5) AQP4-IgG blocking and inactivation strategies:(aquaporumab)(6) complement activation pathways and complement drug targets: eculizumab phase III trial;(7) antineutrophil: sivelestat, phase I and II recruiting patients; (8) antieosinophil: antihistamines, cetirizine, and ketotifen reduce cytotoxicity mediated by AQP4-IgG and eosinophils in in vitro models; ΠΗΓΗ: Pittock SJ, Lucchinetti CF (2015). Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Ann N Y Acad Sci .

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-CIDP

- ❖ CIDP: χρόνια νόσος του περιφερικού νευρικού συστήματος
- ❖ Παρουσιάζεται με προοδευτική συμμετρική αδυναμία των άκρων / άλλοτε άλλου βαθμού απώλεια της αισθητικότητας
- ❖ Χρόνια μορφή της AIDP (GBS) με διάρκεια συμπτωμάτων > 8w
- ❖ Αυτοάνοσης αρχής εκφύλιση περιφερικών νεύρων
- ❖ Απομυελίνωση > απώλεια νευραξόνων
- ❖ Αντίσωμα: άγνωστο

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία: CIDP

Κατευθυντήριες οδηγίες στη θεραπευτική αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων

	GCC	AZA	MMF	CsA	TAC	IVIG	PE	RTX	IFN	MIT	CP	MTX	ΑΛΛΟ
ADEM	1					2	2				3*		
NMO	1(O)	1(Σ)	2			3	3	1(Σ)	X	2	3*		
SPS	2	2		~		1	3	~					GABA
TM	1~						2	2		~			
GBS	X					1	1						ICU
CIDP	1	2	~	3	~	1	1	~	3		3*	2	
MMN	X	~		~		1	X	3			2*		
Anti MAG	~					~	~	1	~		~		
MG	1	1(Σ)	2(Σ)	2	3	1(O)	1(O)	~	X		3*	2~	
LES	2	2	~	~		2							

1: πρώτη γραμμή, 2: δεύτερη γραμμή, 3: τρίτη γραμμή, *: μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, ~: ανεπαρκή στοιχεία, X: μη αποδεδειγμένο όφελος και/ή αντενδεικνυόμενο, (O): οξύ επεισόδιο (Σ): συντήρηση, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, NMO: neuromyelitis optica, SPS: Stiff-Person Syndrome, TM: transverse myelitis, GBS: Guillain-Barre Syndrome, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MMN: multifocal motor neuropathy, MAG: myelin-associated glycoprotein, MG: Myasthenia gravis, LES: Lambert-Eaton Syndrome, GCC: glucocorticoids AZA: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil, CsA: cyclosporineA, TAC: Tacrolimus, IVIG: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, RTX: rituximab, IFN: interferon, MIT: Mitoxantrone, CP: Cyclophosphamide, MTX: Methotrexate
 ΠΗΓΗ: Kraker J, Zivkovic SA (2011). Autoimmune neuromuscular disorders. Curr Neuropharmacol 9 (3): 400–408.

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία

στοχευμένες θεραπείες-ο ρόλος των mAbs: CIDP

Φαρμακευτικός παράγοντας	Στόχος/δράση	Πιθανοί μηχανισμοί	Στάδιο εξέλιξης
Aquaporumab	AQP4	Μη παθογενές αντίσωμα υψηλής ειδικότητας για τον επίτοπο AQP4 που αποτρέπει την πρόσδεση του αυτοαντισώματος	Προκλινικές μελέτες
Atacicept	APRIL-BAFF	Μπλοκάρει την πρόσδεση BAFF και APRIL / μειώνει τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (APC's)/ ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες σε MS, SLE, και οπτική νευτίπδα
Belinumab	BAFF	BAFF ανταγωνιστής προωθεί την απόπτωση των Β λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε περιορισμό των APC's /αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρωνενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για α SLE , κλινικές μελέτες για SLE και MG
Epratuzumab	CD22	Αναστέλλει την ενεργοποίηση του BCR και τη διακίνηση Β λεμφοκυττάρων / μειώνει αλλεργικά Β λεμφοκύτταρα	Κλινικές μελέτες για SLE
Eculizumab	C5 (συμπλήρωμα)	Αναστολή παράγοντα C5 και πρόληψη ενεργοποίησης συμπληρώματος και μηχανισμού φλεγμονής	Έγκριση για PNH και aHUS / κλινικές μελέτες για NMO, MG, GBS
Fingolimod	S1P υποδοχέας	Μπλοκάρει τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων σε περιφερικούς ιστούς	Έγκριση για MS, κλινικές μελέτες για MS και CIDP
Medi-55 land κ.α. CD19 mAbs	CD19	Μειώνει τα προφλεγμονώδη Β λεμφοκύτταρα και APC's /ενδεχομένως περιορίζει τον αριθμό και δραστηριότητα των ρυθμιστικών Β λεμφοκυττάρων	Κλινικές μελέτες για NMO, MS
Tocilizumab SA237	IL-6 υποδοχέας	Μπλοκάρει τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από την IL-6 / μειώνει την επιβίωση των APS's και τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών Β λεμφοκυττάρων	Έγκριση για RA / κλινικές μελέτες για άλλα αυτοάνοσα ν.
Rituximab (ofatumumab, ocrelizumab)	CD20	Εξαντλεί Β λεμφοκύτταρα (ώριμα, ανώριμα, μνήμης) μειώνει τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, ενδεχομένως μειώνει τα APC's / έμμεση άυξηση BAFF	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς (RTX, ofatumumab) RA (RTX)/ κλινικές μελέτες MS, MG, NMO
Bortezomib	Proteasome	Προσδένεται στο πρωτεάσωμα 26S , μειώνει τα ακυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και οδηγεί σε απόπτωση APC's	Έγκριση για αιματολογικούς καρκίνους Β σειράς/ κλινικές μελέτες για MG, SLE, RA

APC:antibody-producing cell/ Ahus: atypical hemolytic-uremic syndrome/ GBS: Guillain-Barré syndrome/ NMO: neuromyelitis optica/ PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;/RA: rheumatoid arthritis/ SLE,:systemic lupus erythematosus/MS: multiple sclerosis/ MG:myasthenia Gravis/ AQ4: aquaporin-4/ BAFF: B-cell activating factor/ APRIL: a proliferation-inducing ligand/ IL-5: interleukin-6/ S1P: sphingosine 1-phosphate/ BCR: B-cell receptor/ CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy



Ευχαριστώ!

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

ΑΘΗΝΑ 29 & 30 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2017

Ανοσοθεραπεία στη νευρολογία:
ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Dr. med. Γιώργος Λιακάκης, Νευρολόγος

Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

