

# **Roztroušená skleróza**

**Epidemiologie**

**Genetika**

**Environmentální faktory**

**Etiopatogeneze**

**Léčba**

---

**Yvonne Benešová**

**Neurologická klinika**

**LF MU a FN Brno**

# Roztroušená skleróza

- Chronické, zánětlivé, autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS  
mozek, mícha, optický nerv
- Poprvé byla popsána 1868 Jean-Martin Charcotem  
v patologických studiích *sclérose en plaques*  
Typickou známkou RS je opakující se demyelinizace  
CNS, diseminovaná v prostoru a čase
- Postihuje asi 2.5 miliónu lidí
- Je hlavní příčinou neurologické invalidity  
mladých dospělých osob

# Roztroušená skleróza

- Mladí lidé 20-40 let  
zřídka děti, po 60. roce
- Převážně ženy - 2:1
- Incidence a prevalence této choroby  
v posledních letech stále mírně stoupá
- Rasový faktor  
prevalence RS se liší u jednotlivých etnik  
největší vnímavost bílé rasa - 1  
černa rasa poloviční  
orientální rasa – nejnižší 0.1

# Roztroušená skleróza

- Multifaktoriální onemocnění
- Podíl genetických - 80 malých genů a zevních faktorů
- Teorie genetického nastavení organismu
- Onemocnění je spuštěno vlivem určitých zevních faktorů -  
infekce, vitamin D, geografický gradient  
rasa, hormonální vlivy, stres

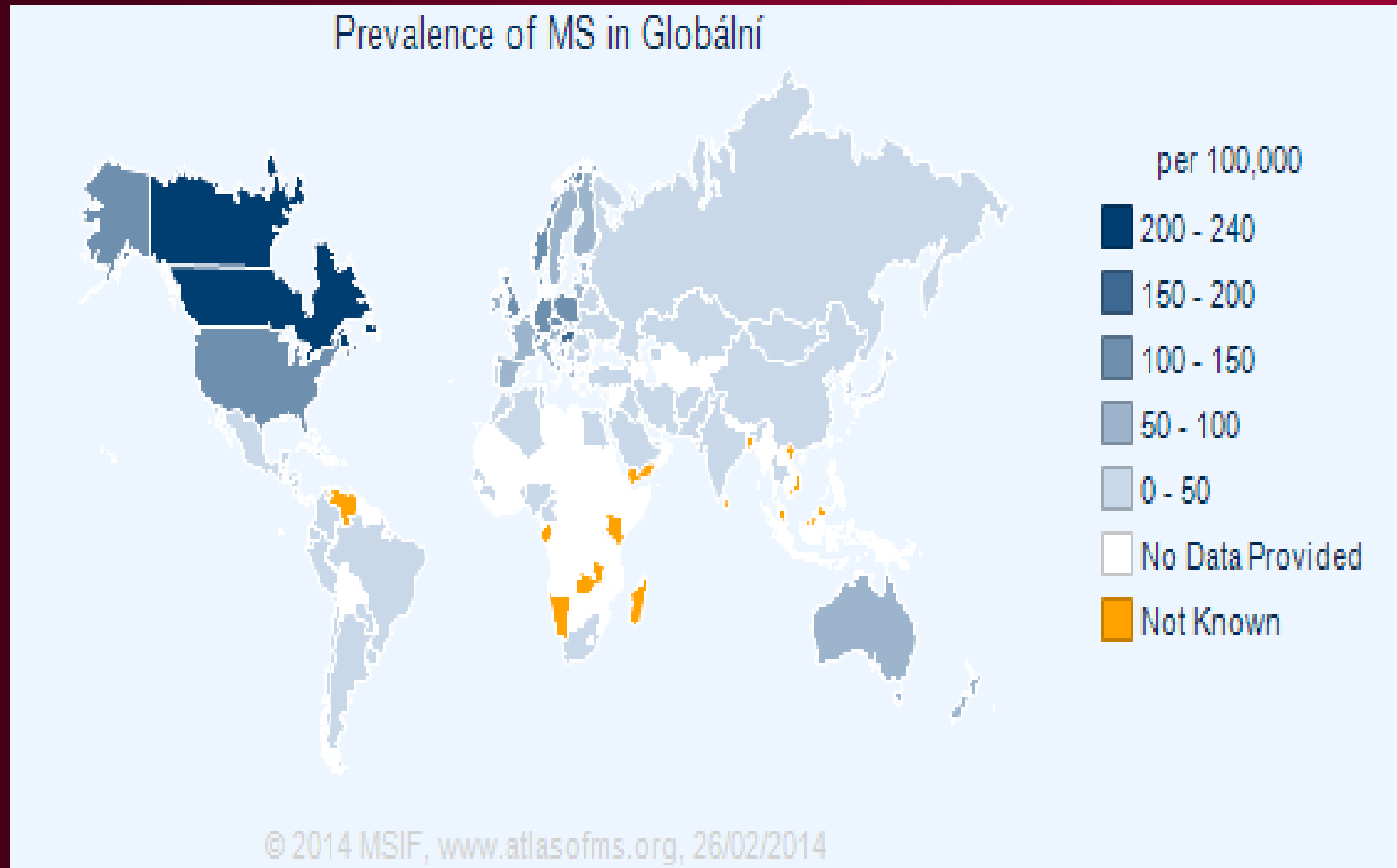
# Geografická distribuce RS

- Výskyt onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku-geografický gradient
- Prevalence v ČR činí 150/100 000 obyvatel
- Sever USA, Kanada a severní Evropa 224-300/100 000 obyvatel
- Jih USA, jih Evropy, Austrálie 80/100 000 obyvatel

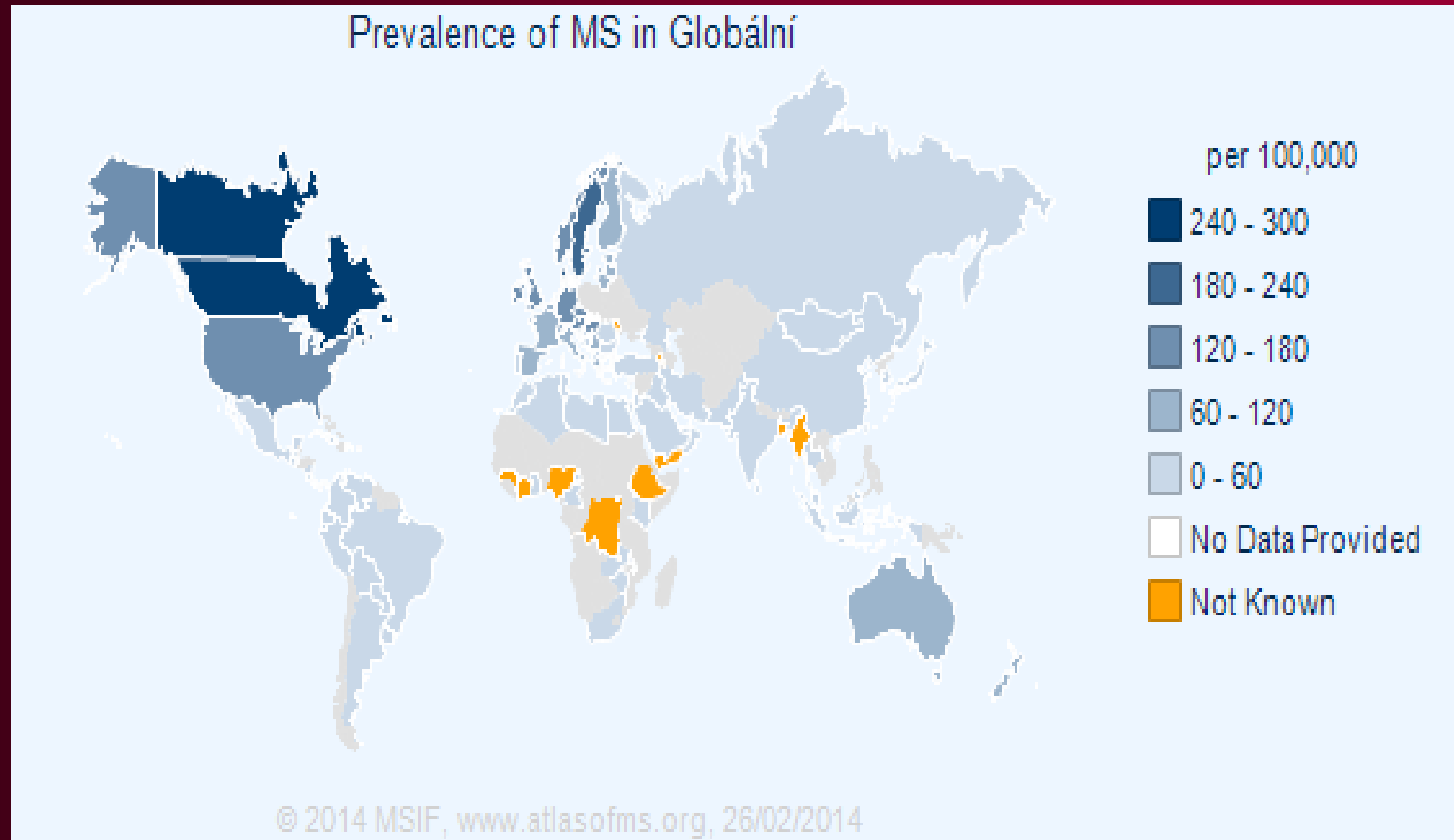
# Geografická distribuce RS

- Nejnižšího riziko prevalence Asie, Afrika 5/100 000
- Latinská Amerika 20/100 000
- Pravidlo o stoupající prevalenci se zvyšující se zeměpisnou šířkou neplatí absolutně
- Prevalence na Sicilii 53/100 000

# World Health Organisation Atlas MS resources in the world 2008



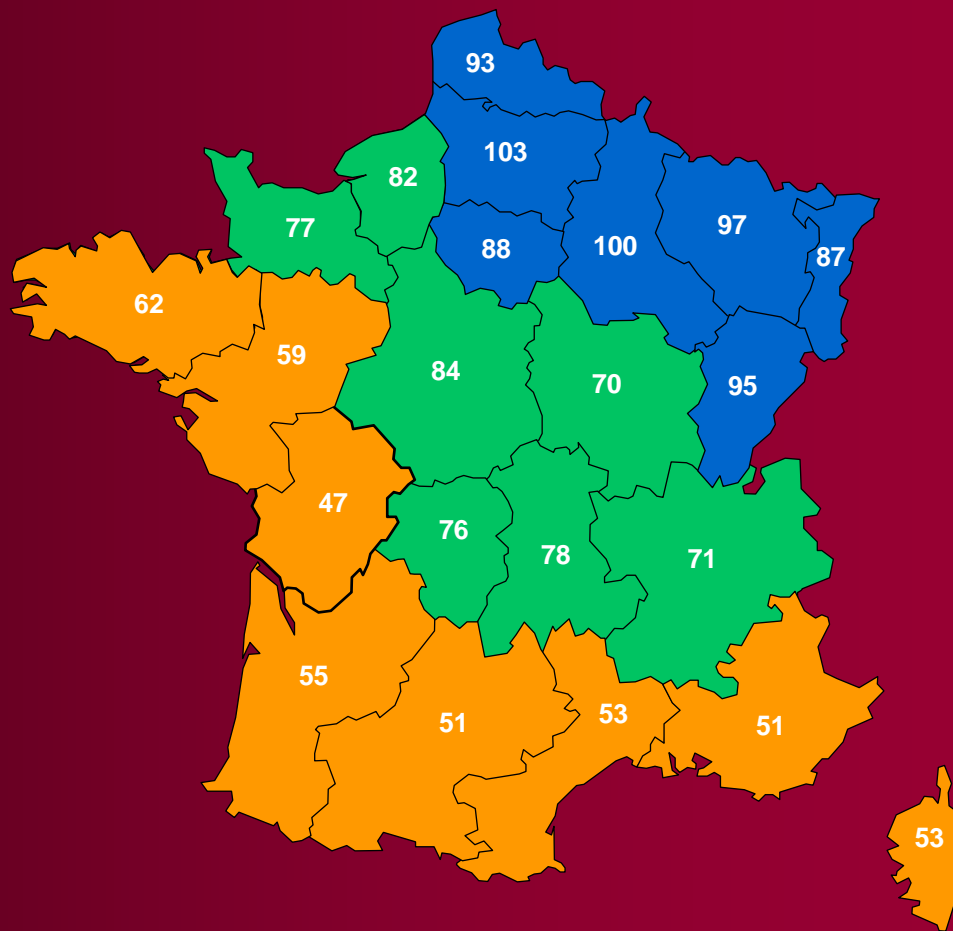
# World Health Organisation Atlas MS resources in the world 2013





# Geografická distribuce RS

- Francouzská studie potvrzuje, že prevalence RS stoupá se vzdáleností od rovníku u homogenní populace Vukusic, 2007
- 4 mil. rolníků
- J-S



# Migrační studie

## vliv migrace na prevalenci RS

- Migrační studie se zabývají rizikem rozvoje RS u přistěhovalců
- Důležitou roli hraje věk
- Pokud se člověk vystěhuje po 15 roce věku, přináší si s sebou riziko země, kde vyrostl

# Typy průběhu roztroušené sklerózy

- **Relabující-remitentní RS**
- U 85% pacientů onemocnění začíná akutně vzniklým neurologickým příznakem  
Jde o akutní vzplanutí zánětu- **ataku, relaps** trvajícím déle než 24 hodin.
- Ataka nemusí zanechat trvalé neurologické postižení
- Následuje období klinické remise; různě dlouhé období- měsíce, roky

# Klinické příznaky

- **Postižení zrakového nervu - až 25 %**
- retrobulbární neuritis -bolesti za okem, snížení zrakové ostrosti
- krátkodobé zamlžení, výpadky zorného pole, odlišné vnímání barev
- **Dvojité vidění, problémy s pohybem očí**
- **Poruchy citlivosti - až 15 %**
- necitlivost, mravenčení, brnění nebo mrazení které se objevují na jakékoli části těla
- **Potíže s řečí** – nejčastěji se jedná o dysartrii, řeč může být tzv. sakadovaná, špatně srozumitelná

# Klinické příznaky

- Poruchy hybnosti (50 %)
- centrální - hemi, para, kvadruparézy
- Problémy s koordinací pohybů
- Poruchy rovnováhy, závratě, potíže s chůzí
  
- Poruchy močení, svěračů - častá mikce, pocit neúplného vyprázdnění, inkontinence

# Klinické příznaky

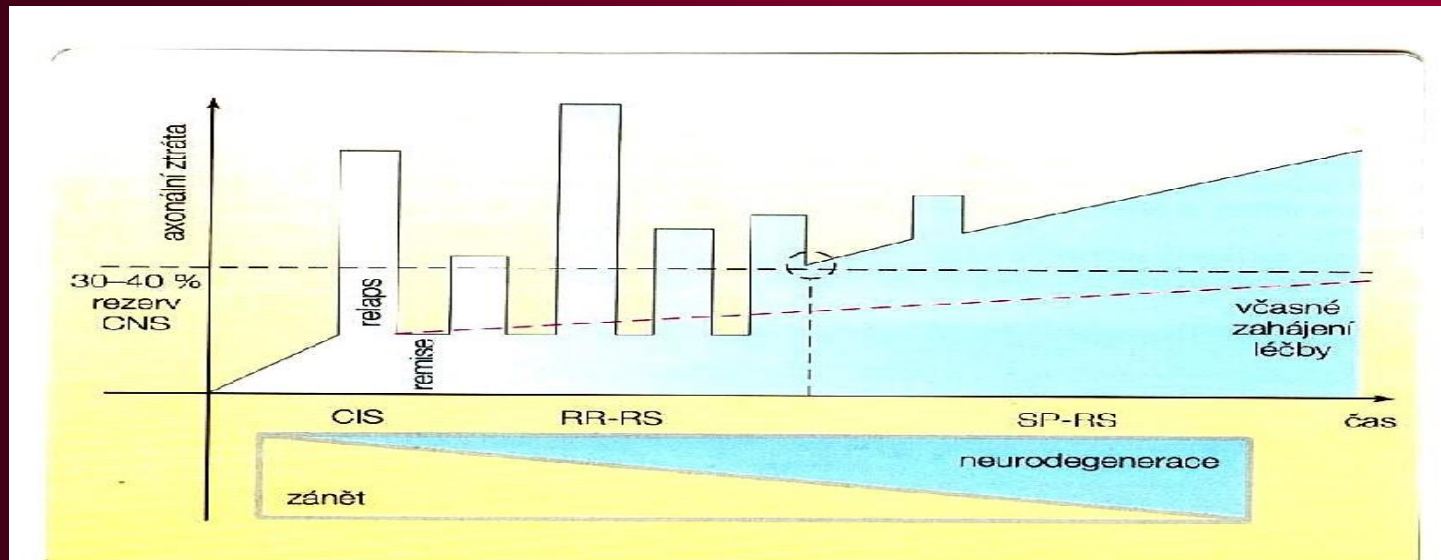
- Únava 85 %
- přechodná provázející ataku onemocnění a spojená často se zvýšenou námahou, kterou je nutno vyvinout v případě narušení některých nervových drah
- Dlouhodobá - objevuje se i v klidu
- K těmto projevům se přidávají psychické problémy (deprese, rozmrzelost, výkyvy nálad a celková emoční labilita, euforie) a poruchy soustředění  
Poruchy paměti

# Sekundárně chronicko-progresivní RS

- Tato fáze nastává asi za 15 let
- Postupná, pozvolná progrese onemocnění a invalidity
- Aktivita zánětu vyhasíná a neurodegenerace se stává hlavní příčinou neurologického postižení

# Průběh onemocnění RS

- Dva děje- zánět a neurodegenerace
- Zpočátku převládá zánět
- Ataka-relaps- akutní vzplanutí zánětu
- Aktivita zánětu vyhasíná a neurodegenerace se stává hlavní příčinou neurologického postižení





# Primárně progresivní RS

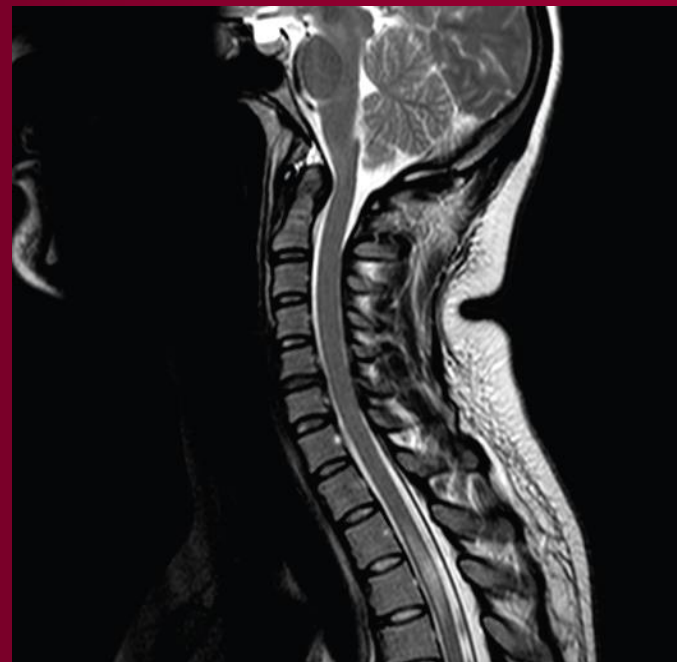
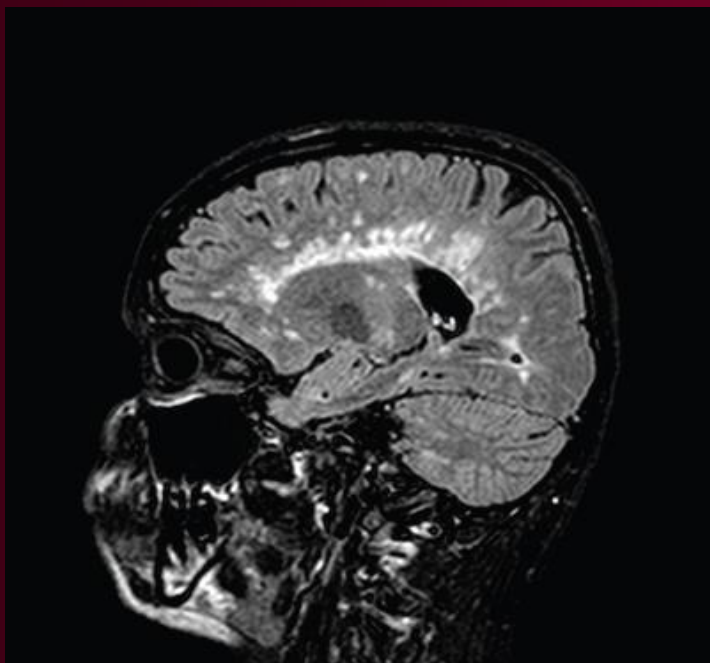
- Asi 10% pacientů  
Dochází k pozvolnému nárůstu neurologického postižení bez klinických atak
- **Relabující- progredující forma RS**
- Asi 3% pacientů  
Velmi agresivní průběh choroby s těžkými atakami neurologické symptomatologie s nedostatečnou úpravou a rychlým nárůstem neurologického postižení

# Roztroušená skleróza

## Etiopatogeneze

- Chronické zánětlivé onemocnění CNS
- demyelinizace
- plaky v bílé hmotě mozku  
periventrikulárně, mozkový kmen  
krční mícha, optický nerv
- axonální postižení
- mozková a míšní atrofie
- reverzibilní x ireverzibilní neurologický deficit

# Nálezky na magnetické rezonanci



- demyelinizace a axonální degenerace
- plaky v bílé hmotě mozku periventrikulárně, mozkových hemisfér, corpus callosum, mozkový kmen, krční mícha, oční nerv
- mozková a míšní atrofie

# Imunitní systém

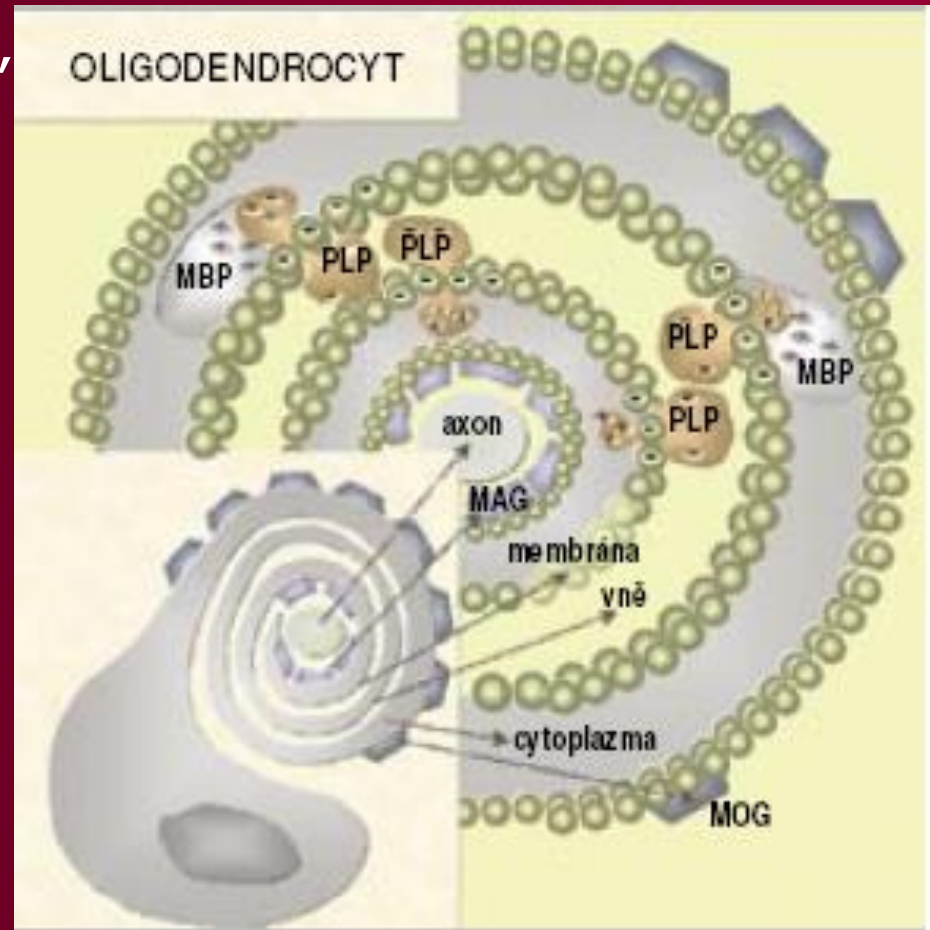
- Imunitní systém
  - Chrání proti 'cizím' vlivům, většinou ze zevního prostředí
  - Rozpozná 'vlastní' a 'cizí' antigeny
- Většinou toleruje 'vlastní' antigeny
- Rozpoznání 'cizího' antigenu obecně vede k imunitní odpovědi
- Prezentace antigenu T buňkám:
  - Antigen-presentující buňky (APCs) monocyto-makrofágové řady
  - T-buňky exprimují T-cell receptory (TCRs)

# Etiopatogeneze

- **Autoimunitní onemocnění**  
Bílé krvinky imunitního systému za určitých okolností rozpoznávají vlastní tkáň např. mozek, štítnou žlázu, cévy, ledviny jako cizí a zahájí útok
- Aktivace a množení T-lymfocytů-  $10^5$
- Začnou útočit proti antigenům CNS  
MBP a druhotným autoantigenům  
podobná sekvence aminokyselin  
jako u některých virů, např. herpetických

# Etiopatogeneze

- Autoimunitní odpověď začnou útočit- přímo proti CNS antigenům (MBG, MAP, MOG) a sekundárním autoantigenům
- Podobná sekvence aminokyselin MBP jako u některých virů-herpetických



# Etiopatogeneze

- Aktivace a klonální proliferace  
CD-4+ T-lymfocytů  
CD-8+ cytotoxických T-lymfocytů
- Produkce zánětlivých mediátorů-cytokinů  
interferony, interleukiny, tumor nekrotizující faktory
- CD-4+ T lymfocyty-Th1, Th-2, Th-17 subpopulace
- IL-2, IL-12, IFN gama, TNF-alfa prozánětlivé
- IL-17, IL-6, TNF-alfa
- IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta protizánětlivé

# Etioopatogeneze

- Aktivace B-lymfocytů, syntéza protilátek
- Aktivované T, B-lymfocyty migrují přes HEB
- Migrace autoagresivních zánětlivých buněk přes HEB do CNS má zásadní význam pro formování zánětlivých RS lézí
- Důležitou roli v tomto procesu mají adhezivní molekuly, chemokiny a matrix metalloproteinázy



# Biomarkery u RS

- Dosud nejsou k dispozici dostatečně spolehlivé biomarkery, poskytující informace o patofyziologickém procesu, aktivitě, tíži a prognóze onemocnění
- Biomarkery umožňující monitoraci léčby
- Z praktického hlediska jsou vhodné biomarkery, jejichž hladina je měřitelná v séru nebo plasmě

# Etiopatogeneze

- Zánětlivé postižení CNS je považováno za klíčové pro aktivitu onemocnění formaci akutních lézí
- Destrukce myelinových pochev axonální degenerace poškození oligodendrocytů

# Etioopatogeneze

- Stupeň zánětlivého postižení je v korelaci s rozsahem axonální ztráty
- Primární axonální degenerace neurodegenerace
- Při vyčerpání axonálních rezerv CNS (30-40%) dochází k nevratnému postižení a invaliditě

# Roztroušená skleróza

## Genetické faktory

- Nejedná se o dědičnost klasického Mendelovského typu
- Na spuštění autoimunitního procesu se pravděpodobně podílí velké množství tzv. **malých genů** a jejich kombinace které podmiňují vysokou interindividuální variabilitu choroby <sup>1</sup>
- První genetické výzkumy vycházely z epidemiologických poznatků o familiárním výskytu RS
- Ebers, G., 1995. Genetic factors in multiple sclerosis. MS Forum, Modern Management Workshop, Boston.

# Studie dvojčat

- Nejčastěji jsou postiženi sourozenci nemocných  
Pravděpodobnost onemocnění  
Jednovaječná dvojčata až 30% riziko  
Dvouvaječná 5%

– Kanada, Dánsko  
Finsko, VB, USA<sup>1</sup>

MZ = 25–30% DZ = 3–5%

– Francie<sup>1</sup>

MZ = 5.9% DZ = 3%

– Itálie<sup>1</sup>

MZ = 14.5% DZ = 4%

# Kumulativní efekt společných genů

- Výchozí pravděpodobnost výskytu v populaci 1/1000
- Zvýšení rizika u příbuzných-sdílení společných genů
  - - Bratranec s RS 7/1000
  - - Vlastní sourozenec 35/1000
  - - HLA-identický sourozenec 80/1000
  - - MZ dvojčata (všechny geny společné) 270/1000
- Identická dvojčata mají nejvyšší riziko
- Dvouvaječná dvojčata mají vyšší riziko než sourozenci, společné gestační a zevní vlivy
- Zevní faktory zvyšují riziko rozvoje RS na každé úrovni

# Které geny hrají důležitou roli

- Primární roli v patogeneze RS hraje pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď
- Nejvíce studií se zaměřilo na asociaci s geny pro lidské leukocytární antigeny
- Geny HLA I. a II. třídy  
krátké raménko 6. chromosomu
- Kódují buněčné povrchové proteiny  
zásadní role v iniciaci imunitní odpovědi  
prezentaci antigenů pro CD4+  
a CD8+ T-lymfocyty

# Které geny hrají důležitou roli

- Mezinárodní studie
- International MS Genetic Consortium  
Studie MS Genetics Group , Wellcome Trust Case control Consortium 2011
- V rozsáhlých genome-wide asociačních studiích (GWAS), provedených v evropské populaci byla prokázána asociace RS **HLA- DRB5\*0101- DRB1\*1501- DQA1\*0102- DQB1\*0602** haplotypem, zejména s alelou **HLA- DRB1\*1501**
- Nosiči tohoto haplotypu mají 3x zvýšené riziko rozvoje onemocnění, u homozygotů dokonce 6x
- *Lincoln et al., 2005; Prat et al., 2005; Sadovnic 2012; Schmidt et al., 2007; Jersild et al., 1972)*



# Které geny hrají důležitou roli

- Geny mimo oblast HLA se také podílí na rozvoji a progresi onemocnění  
V současné době jsou známy výsledky několika mezinárodních asociačních studií
- Vyšetřením celého genomu 931 rodin 334923 SNP byla prokázána asociace s polymorfismy genů IL2RA a IL7R kódujících CD25 a CD127 reg T buněk
  - IL-2R alfa OR 1.25-( $p=2.96 \times 10^{-8}$ )
  - IL-7R alfa OR 1.2 ( $p= 2,94 \times 10^{-7}$ )
- The International Multiple Sclerosis Genetic Consortium Hafler DA al. 2007; N Engl J Med 357:851-62

# Které geny hrají důležitou roli

- **Geny kódující**
- **Cytokiny** CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B, IRF8, TNFR
- **Kostimulační molekuly** CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1
- **Signální molekuly** CBLB, GPR65, MALT1, TYK2
- Chybí geny potenciálně se účastnící neurodegenerace
- Mutace genů exprimujících zánětlivé proteiny může mít za následek odlišnou míru jejich exprese, ovlivnění jejich vlastností, stability mRNA a tím i vlastního etiopatogenetického procesu
- Brynedal-2007

# **Roztroušená skleróza**

## **Environmentální faktory**

---

- **Virové infekce**
- **Sluneční záření a vitamin D3**
- **Stres**
- **Sociální a kulturní faktory**

# Roztroušená skleróza

## Infekce

- Za nejdůležitější jsou považovány virové infekce často předcházejí rozvoji nebo atace nemoci
- Infekce virem spalniček nebo Epstein-Barrové může vyvolat akutní diseminující encephalomyelitis, způsobit demyelinizaci a poškození nervů
- Tato teorie je podporována pozitivitou tzv. MRZ reakce v nálezech mozkomíšního moku Jedná se o syntézu specifických antivirových protilátek proti neurotropním virům spalniček (M), zarděnek (R) a neštovic (Z) morbilli, rubella, varicella zoster

# Infekční etiologie RS

## Možné kandidátní mikroorganismy

- Chlamydia
- Herpetické viry
  - HHV-6
  - HSV
  - CMV
  - EBV; HHV-4
  - VZV
- Canine distemper virus
- Spalničkový virus
- Zarděnky
- HTLV-1
- HERV
- Corona virus
- *Bordetella pertussis*
- Virus průšnic

# Infekce

- Tyto viry se však v populaci vyskytují běžně, jejich přímý vztah k RS je zpochybňován
- V aktivaci choroby se pravděpodobně uplatňují tyto mechanismy
- Aktivace superantigenu
- kterým virové a bakteriální produkty mohou navodit aktivaci T-lymfocytů
- **Molekulární mimikry**  
zkřížená reaktivita mezi infekčním antigenem a vlastní tkání
- Byla nalezena zkřížená reaktivita mezi fragmenty viru hepatitis B, chřipkových antigenů a myelinovým MBP, dále antigenů EBV a PLP

# EBV a riziko rozvoje RS

- Neurotropní virus, reaktivuje se stresem
- Vysoká prevalence EBV v populaci
- Riziko rozvoje RS je velmi nízké u lidí, kteří nikdy neprodělali infekci EBV<sup>2</sup>  
EBV infekce je přítomna u >99% RS pacientů  
>99% RS pacientů je EBV seropozitivních  
(~90% kontrol)<sup>3</sup>
- Zvýšené riziko rozvoje RS po infekci mononukleózou (symptomatickou infekci EBV) přetrvává až 3 desetiletí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nielsen TR *et al.* *Arch Neurol* 2007;**64**:72–75; <sup>2</sup>Thacker EL *et al.* *Ann Neurol* 2006;**59**:499–503;

<sup>3</sup>Ascherio A *et al.* *Epidemiol* 2000;**11**:220–224

# HHV-6

- HHV-6- ubikvitární virus-90% populace
- Neurotropní-encefalitis, myelopatie, demyelinizace
- Integruje se do hostitelského genomu a reaktivuje se za určitých okólností např. stresem
- Byl prokázán v oligodendrocytech v plákách RS ale též v CNS lézích jiné etiologie

<sup>1</sup>Sanders VJ *et al.* *J Neurovirol* 1996;**2**:249–258; <sup>2</sup>Soldan SS *et al.* *Nat Med* 1997;**3**:1394–1397;

<sup>3</sup>Ablashi DV *et al.* *Mult Scler* 1998;**4**:490–496; <sup>4</sup>Ablashi DV *et al.* *J Clin Virol* 2000;**16**:179–191;

<sup>5</sup>Ablashi DV. <http://www.hhv-6foundation.org/febpressrelease.pdf>; <sup>6</sup>HHV Foundation. [www.hhv-6foundation.org](http://www.hhv-6foundation.org)



# HHV-6

- Jeho úloha v etiopatogeneze RS není dosud objasněna
  - Zvýšené titry HHV-6 protilátek u RS
  - výsledky asociačních studií jsou kontroverzní<sup>1-4</sup>  
(pozitivní asociace u 29/37 MS studií<sup>5</sup>)
  - Pozitivní asociace u 78% studií (n=38) pokud byl testován zvláště aktivní a latentní virus<sup>6</sup>  
u 55% (n=20) pokud byl testován bez rozdělení<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Sanders VJ *et al.* *J Neurol* 1996;**2**:249–258; <sup>2</sup>Soldan SS *et al.* *Nat Med* 1997;**3**:1394–1397;

<sup>3</sup>Ablashi DV *et al.* *Mult Scler* 1998;**4**:490–496; <sup>4</sup>Ablashi DV *et al.* *J Clin Virol* 2000;**16**:179–191;

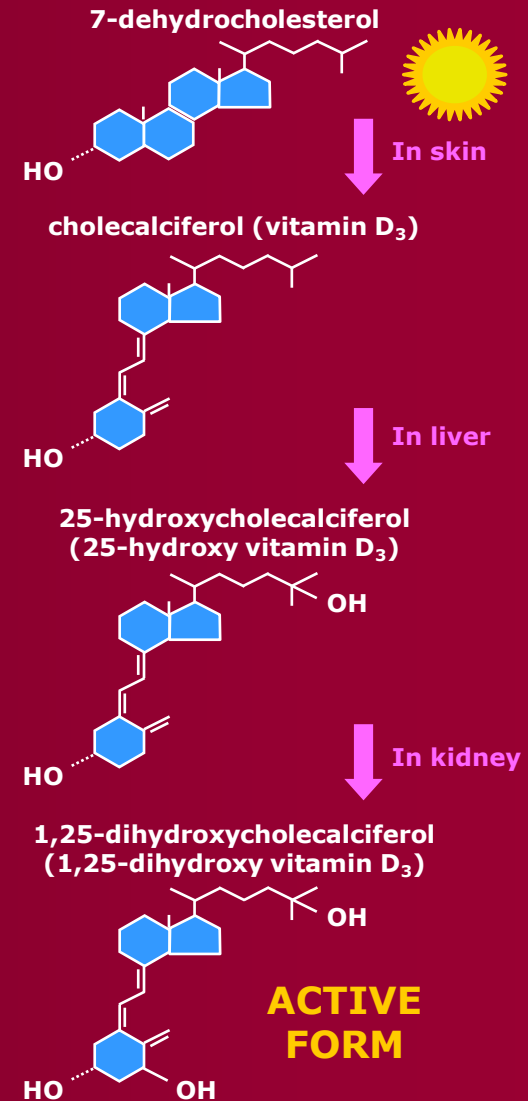
<sup>5</sup>Ablashi DV. <http://www.hhv-6foundation.org/febpressrelease.pdf>; <sup>6</sup>HHV Foundation. [www.hhv-6foundation.org](http://www.hhv-6foundation.org)

# Sluneční záření a vitamín D3

- Vitamín D3  
důležitý zevní rizikový faktor  
spolupdílí se v imunitních regulacích
- Hypotéza o souvislosti nedostatku vitamínu D3  
a riziku rozvoje RS v určité geografické distribuci  
souvisí s prevalencí výskytu tohoto onemocnění  
ve středním mírném pásmu

# Vliv ultrafialového záření na produkci vitamínu D<sub>3</sub>

- Vitamín D<sub>3</sub>
- Prekursor (7-dehydrocholesterol) vlivem slunečního záření je aktivován na cholecalciferol
- Ovlivnění imunitního systému:
  - Receptory pro 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamínu D<sub>3</sub> byly nalezeny v imunitních buňkách
  - Inhibuje produkci interleukinu-2
  - Redukuje rozvoj a průběh EAE u myší



# Vitamín D<sub>3</sub> – produkce v určité geografické oblasti

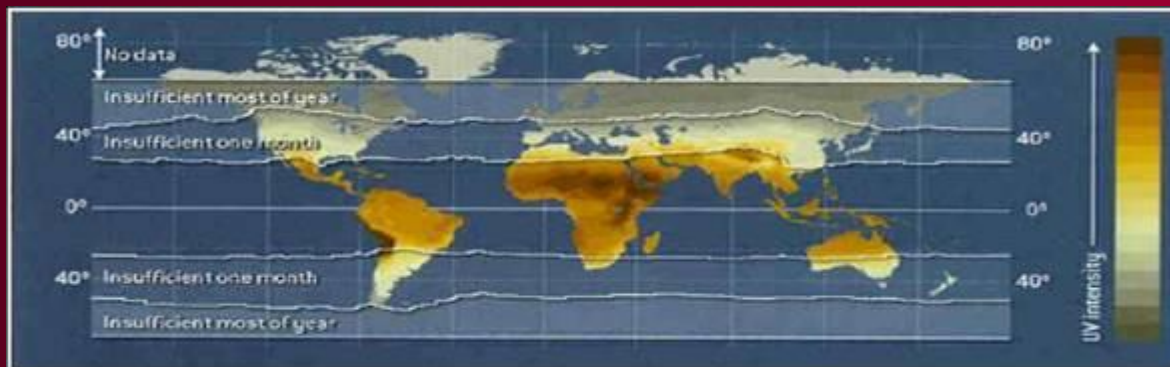
Nedostatek vit D >6 m/r

Nedostatek vit D 1–6 m/r

Vit D celý rok

Nedostatek vit D 1–6 m/r

Nedostatek vit D >6 m/r



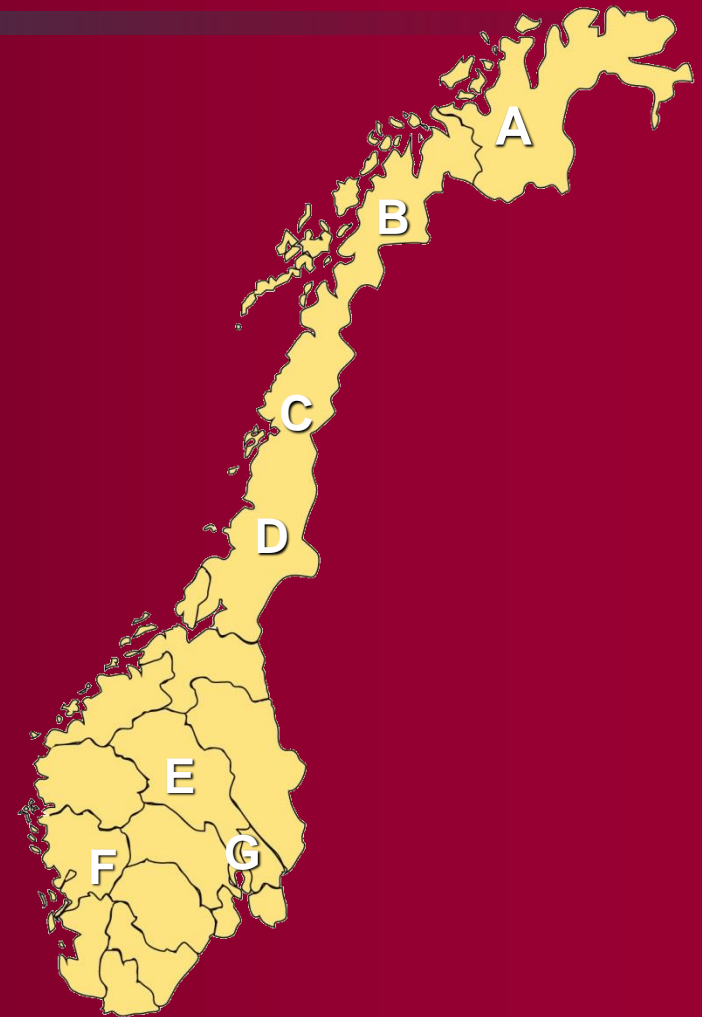
Courtesy of Sarah Chen

# Sluneční záření a vitamín D3

- Nízká intenzita slunečního záření
- Nedostatečná produkce vitamínu D3
- Rozdílná prevalence výskytu přímořských oblastech
- Nižší incidence RS v přímořských oblastech než ve vnitrozemí, vyšší příjem vitamínu D3 potravou

# Prevalence RS v Norsku

- Prevalence onemocnění v částech Norska (/10<sup>5</sup>):
  - A Finnmark<sup>1</sup> (2003) >83
  - B Troms<sup>1</sup> (2003) >104
  - C Nordland (1999) 106
  - D Nord Trøndelag (1999) 164
  - E Oppland<sup>2</sup> (2002) 190
  - F Hordaland (2003) 151
  - G Oslo<sup>2</sup> (2005) 154
- V Norsku prevalence RS nevzrůstá se zvyšující se zeměpisnou šířkou jako v ostatních zemích Evropy a USA



# Hlavní biologické účinky vitamínu D<sub>3</sub>

- Homeostáza kalcia  
Regulace hladiny kalcia a fosforu  
absorpce z potravy  
reabsorpce kalcia v ledvinách  
podporuje mineralizaci kostí
- Regulace imunitního systému  
Podporuje imunosupresi, fagocytózu  
makrofágů, anti-tumorozní aktivitu
- Prevence karcinomu  
Suplementace vitamínem D<sub>3</sub> koreluje  
se sníženým rizikem některých typů rakoviny

# Hlavní biologické účinky vitamínu D<sub>3</sub>

- Neuroprotektce  
Indukuje expresi nerve growth factoru  
Chrání proti oxidačním radikálům
- calcitrol - aktivní metabolit vitamínu D<sub>3</sub>  
silný inhibitor EAE  
podání u těžce postižených myší vedlo  
ke zlepšení disability



# Biologické účinky vitamínu D<sub>3</sub>

Chronický nedostatek vitamínu D<sub>3</sub> v potravě a slunečního záření může zvýšit riziko rozvoje chronických onemocnění

- Autoimunitní onemocnění
  - RS, revmatoidní artritida, diabetes typ I
- Rakovina
- Afektivní onemocnění
  
- Dostatečné hladiny vitamínu D<sub>3</sub> mohou snížit riziko rozvoje RS

## Biologické účinky vitamínu D<sub>3</sub>

- V zimních měsících dochází k nedostatečné syntéze vitamínu D<sub>3</sub>
- US Nutrition Guidelines: LOAEL pro vitamin D3 u dospělých činí 2000 IU/day
- Příjem 200 IU/d vitamínu D<sub>3</sub> je pravděpodobně nízký
- Dospělí pravděpodobně potřebují vyšší příjem vitamínu D3 než je v současné době podáváno
- Tolerovaná horní hranice substituce vitamínu D<sub>3</sub> by měla být pravděpodobně revidována z 2000 IU/d na 10 000 IU/d<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Haddad JG, Chyu KJ. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;**33**:992–995; <sup>2</sup>Vieth R. *et al. Am J Clin Nutr* 2007;**85**:649–650; <sup>3</sup>Hathcock JN. *et al. Am J Clin Nutr* 2007;**85**:6–18.

# Roztroušená skleróza

## Stres

- Stres, zejména chronický je důležitým rizikovým faktorem rozvoje a progresu RS
- Hraje významnou roli v aktivaci imunitního systému
- Je prokázáno, že nervový, imunitní a endokrinní systém se navzájem ovlivňují.

# Roztroušená skleróza

## Sociální a kulturní faktory

- Potrava- změna skladby potravy  
omega-3, omega-6 nenasycené mastné kyseliny
- Chemikálie, kouření
- Hygienické podmínky a urbanizace
- Řada teorií- nebylo potvrzeno

# Roztroušená skleróza

## Jak se mohou jednotlivé faktory podílet na rozvoji RS

Geneticky vnímaví jedinci  
(HLA haplotyp)

Nedostatek slunečního záření a vitamínu D3

Nedostatek slunečního záření a vitamínu D3  
narušuje dozrávání nervového a/nebo imunitního  
systému a imunotoleranci

Urychlení selhání tolerance virovými infekcemi a  
nespecifickou stimulací imunitního systému (EBV?)

# Současná léčba relabující-remitentní RS

- Dlouhodobá léčba ke zpomalení progresu nemoci
- Léčba akutní ataky onemocnění

# Současná léčba RR-RS

- Disease modifying drugs – DMD  
Ovlivnění a zpomalení progresse  
imunomodulační a imunosupresivní  
**Léky první volby**
- Protizánětlivý účinek
- Interferony beta, Glatiramer acetát
- Aubagio-Teriflunomid

# Současná léčba RR-RS

- Léky druhé volby
- Protizánětlivý účinek, částečně neuroprotektivní
- Tecfidera-Dimethyl fumarát
- Natalizumab- monoklonální protilátka
- Gilenya- Fingolimod
- Lemtrada-Alemtuzumab
- Ocrelizumab-Ocrevus



- Z klinických výzkumů vyplývá nutnost zahájení léčby co nejdříve
- Již po první klinické atace - CIS
- **BENEFIT**- Betaferon, **CHAMPS**- Avonex  
**ETOMS**-Rebif, **PRECISE**- Copaxone
- Oddálení druhé ataky a konverze do CDMS o 44%
- Redukce progresu postižení (EDSS) o 40%
- Protektivní vliv na rozvoj nevratného neurologického postižení

- Interferon beta představuje antiproliferativní multifunkční cytokin
- Komplexní imunomodulační efekt- snížení aktivace i průniku agresivních lymfocytů do CNS, snížení produkce prozánětlivých cytokinů, interferonu gama, zvýšení tvorby protizánětlivých cytokinů
- Snižuje propustnost krevně-mozkové bariery
- Interferon beta 1 b - Betaferon
- Interferon beta 1 a- Rebif 22, Rebif 44, Avonex

- **Interferon beta- 1b Betaferon**  
Vytvářený Escherichia coli
- Podání s.c., obden, 250 mikrogramů
  
- **Interferon beta- 1a Rebif 22, Rebif 44**  
Vytvářený savčími ovarialními buňkami z čínského křečka
- Podání s.c., 3 x týdně, 22, 44 mikrogramů
  
- **Interferon beta-1a Avonex**
- Podání i.m., 1x týdně, 20 mikrogramů

- DMD- prokazatelně snižují počet atak o 30-40%, snížení tíže atak, zpomalení klinické progresy a nárůstu ložiskového postižení na MRI
- Nežádoucí účinky - flu-like syndrom, reakce v místě vpichu, deprese, snížení bílých krvinek, elevace jaterních testů
- U některých pacientů dochází k produkci neutralizačních protilátek- tvorba je individuální a dochází k ní asi za 12 měsíců

# Glatiramer acetát- Copaxone

- Kopolymer čtyř aminokyselin (glutamát, lysin, alanin, tyrozin) které jsou obsaženy ve stejném poměru jako v myelinovém bazickém proteinu
- Autoagresivní bílé krvinky se naváží na GA, dochází k produkci protizánětlivých mediátorů a produkci neuroprotektivního faktoru
- Podání s.c. 3x týdně denně v dávce 40 mg
- Celková reakce- histaminová, zarudnutí, dušnost, trvající několik minut, lokální reakce

# Léky první volby- DMD

léčivo	podání	dávka	frekvence	Obchodní název
INF beta- 1b	s.c.	250	obden	Betaferon
INF beta- 1a	s.c.	22, 44	3 x týdně	Rebif 22 Rebif 44
INF beta- 1a	i.m.	30	1x týdně	Avonex
Glatiramer acetát	s.c.	40	3 x týdně	Copaxone

# Indikační kritéria zahájení DMD terapie

- CIS
- Diagnóza RR-RS
  - 2 ataky v posledním roce
  - 3 ataky v uplynulých 2 letech
- **Léčba ataky**
- methylprednisolon-  
Solu-Medrol dávka 3-5 gramů
- Snižuje aktivitu zánětu
- Neovlivní progresi onemocnění ani při opakovaném podávání

# Léky druhé volby

- Pacient léčený léky I. volby
  - Nedosatečná účinnost
  - U některých těchto léků i neuroprotektivní efekt
- 
- Tecfidera-Dimethyl fumarát
  - Tysabri- Natalizumab
  - Gilenya- Fingolimod
  - Ocrevus- Ocrelizumab
  - Mavenclad- cladribinum
  - Lemtrada-Alemtuzumab



# Natalizumab - Tysabri

- Jedná se o monoklonální protilátku
- Váže se na adhezivní molekulu VLA-4 na povrchu bílých krvinek a blokuje její vazbu na vaskulární endoteliální buňky
- Brání průniku bílých krvinek do CNS
- Redukuje RR – až o 60%
- Zpomaluje progresi postižení
- Výrazně redukuje aktivitu na MRI mozku až o 90%

# Natalizumab - Tysabri

- Je podáván v monoterapii
- Tato vysoce účinná léčba je bohužel spojena s rizikem rozvoje Progresivní Multifokální Leukoencefalopatie - PML
- V současné době nejsou bohužel k dispozici žádné screeningové testy, které by umožnily spolehlivě míru rizika prokázat
- Mezi významné rizikové faktory patří **délka** terapie
- **Předchozí léčba imunosupresivy**
- **Přítomnost protilátek proti JC viru v séru** detekovaných metodou ELISA

# Natalizumab - Tysabri

- Riziko rozvoje PML

Délka léčby	Anti-JCV Antibody Negative	Anti-JCV Antibody Positive
	Imunosupresivní terapie -	Imunosupresivní terapie +
1-24 měsíců	<1/1.000	2/1.000
25-48 měsíců	4/1.000	11/1.000

# Natalizumab - Tysabri

- Mezi další možné komplikace léčby řadíme
- Infuzní reakci, která se může vyskytnout až u 1% pacientů
- Terapie může až u 6% nemocných navodit produkci neutralizačních protilátek, které snižují její účinnost

# FINGOLIMOD- GILENYA

- Jedná se o syntetický analog myriocinu, odvozeného z houby *Isaria Sinclairii*
- Váže se na čtyři z pěti podtříd sfigosine-fosfátových receptorů v lidském organismu
- Receptor S1P1 odpovídá za imunomodulační efekt Fingolimodu
- Po vazbě tohoto receptoru na povrchu bílých krvinek dochází k jejich sníženému cestování z lymfatické tkáně

# FINGOLIMOD- GILENYA

- Dochází k signifikantnímu snížení lézí na MR
- Snížení ročního RR 0.18 x 0.40
- Až 70% pacientů je bez ataky po dobu 24 měsíců
- Snížení progresu postižení -17% x 24%
- Klinické studie FREEDOMS, TRANSFORMS

# FINGOLIMOD- GILENYA

- Bradykardie- AV blokáda
- Makulární edém – 0.4%
- Oportunní infekce – plané neštovice- VZV
- Elevace jaterních testů
- Leukopenie

- Kauzální terapie RS zatím nebyla zjištěna
- V současné době máme v léčbě RS řadu terapeutických možností. Tyto léky mají zejména efekt protizánětlivý
- Naším zásadním cílem proto zůstává včasná diagnostika RS, co nejčasnější zahájení léčby a tím prevence rozvoje neurodegenerativního procesu a invalidity nemocných



- 
- Děkuji za pozornost