

# НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА НА ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

## КАКВА СТРАТЕГИЯ ДА ИЗБЕРЕМ. ПРОГРЕСИЯ НА БОЛЕСТТА, НЕЗАВИСИМА ОТ ПРИСТЪПНАТА АКТИВНОСТ NMOSD



### Епидемиология

**М. Чолакова,  
Н. Михнев,  
Ив. Стайков**

Клиника по  
неврология,  
Аджибадем Сити  
Клиник УМБАЛ Токуда,  
гр. София

Множествената склероза (МС) е най-често срещаното аутоимунно заболяване на централната нервна система (ЦНС), засягащо >2 млн. души по света<sup>[1,2]</sup>. Епидемиологично МС е хетерогенно заболяване, влияещо се от генетични фактори, като връзката с HLA-DRB1\*15:01, фактори на околната среда, както и серумното ниво на вит. D, наличието на затлъстяване, тютюнопушене, инфекция с вируса на Epstein Barr (EBV)<sup>[3,4]</sup>. Диагнозата се поставя на базата на наличието на клиничен синдром, съчетан с доказателства за разпространение на лезии в бялото мозъчно вещество в пространството и времето, доказани чрез магнитно-резонансна томография (МРТ). Ревизираните критерии на McDonald от 2017 г. позволяват по-ранна диагноза в условията на единичен клиничен пристъп и съответните находки от МРТ за симптоматични или асимптоматични, усилващи T1 или неусилващи се T2 лезии, типични за МС, и/или наличие на олигоклоналност от ликворно изследване<sup>[5]</sup>. Клиничните подтипове включват

**МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА Е СОЦИАЛНОЗНАЧИМО ИНВАДИЛИЗИРАЩО АВТОИМУННО ЗАБОЛЯВАНЕ**, засягащо пациенти предимно в млада възраст. Необходимо е бързо стартиране на имуномодулираща терапията, за да се намали рискът от прогрес на заболяването. Ранното прилагане на високоефективна терапия трябва да се обмисли от началото на болестта. Най-добрата стратегия е тази на персонализираната медицина, като се имат в предвид и желанията и плановете на всеки отделен пациент. Необходима е критична оценка на наличните събрани доказателства за различните видове терапии, преди да се вземе решение за лечението на всеки пациент. Целта на всяка стратегия е най-доброто възможно лечение.

клинично изолиран синдром (CIS), рецидивиращо-ремитентна MS (RRMS), първично прогресираща MS (PPMS) и вторично прогресираща MS (SPMS)<sup>[6]</sup>. CIS се определя като първи демиелинизиращ епизод с характеристики, типични за атака на МС, като оптичен неврит, лезия в мозъчния ствол или гръбначния мозък, но все още не напълно отговарящи на критериите за МС. По-скорошно усъвършенстване на класификацията на подтиповете на болестта МС, предложена от *Lublin et al.*, е подобно с допълнителното модифициране на подтипове на МС като „активни“ или „неактивни“,

въз основа на клиничен рецидив и/или МРТ активност<sup>[6]</sup>. Има все повече доказателства, че фенотипът при МС (рецидивиращ срещу прогресиращ) вероятно се определя от „фактори на гостоприемника“, най-вече от възрастта на пациента, като по-младите пациенти имат по-голяма честота на рецидиви, а по-възрастните пациенти са по-склонни да имат прогресивни фенотипове<sup>[7]</sup>. Критериите на McDonald за MS се актуализират редовно въз основа на наличните нови доказателства, за да се позволи по-ранна и по-точна диагноза. Ревизиите от 2024 г. на критериите

#### Ключови гumi

множествена  
склероза,  
ескалираща  
терапия,  
високоефективна  
терапия

на McDonald представляват коренна промяна в подхода за диагностициране на МС. Някои ключови елементи, включително необходимостта от „типичен“ клиничен синдром, изискването за разпространение във времето и отделни диагностични критерии за рецидивираща и прогресивна МС, са премахнати. Редица нови диагностични биомаркери вече са включени в диагностичните критерии на МС, включително „central vein sign“ и „paramagnetic rim lesions“, наличието на капка свободни леукоцити в ликвора (като алтернатива на олигоклоналността) и оценки на зрителния нерв с МРТ, зрителни евокирани потенциали или оптична кохерентна томография. Тези биомаркери обещава да помогнат при диагностицирането на МС, но предстои тяхното широко приемане в националните здравноосигурителни системи.

## Патогенеза

Промените в периферната имунна система, нарушенията в пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера и присъщите имунни клетки на ЦНС (като микроглия), допринасят за патогенезата на МС. Настоящите терапевтични стратегии са насочени към тези три елемента на патогенезата на МС. Остро и хронично възпаление, както и невродегенерация, се появяват в хода на заболяването с преобладаване на остро възпаление при рецидивиращата фаза на болестта. Възпалителният процес при МС е изследван в експериментални животински модели с аутоимунен енцефаломиелит (АЕМ) и патологични наблюдения от пациенти с МС, демонстриращи ролята както на врогените, така и на адаптивните имунни отговори<sup>[4,8,9]</sup>.

Врогените имунни клетки с роля в МС включват макрофаги и микроглия, получени от миелин. Адаптивните имунни клетки, включени в МС, включват автореактивни CD4+ Т-клетки, по-специално Th1 клетки, срещу миелиновите протеини и CD8+ цитотоксични Т-клетки<sup>[10-12]</sup>. Скорешни проучвания на специфични Т-клетъчни подтипове от пациенти с МС показват различни миелинови цели, които могат да корелират с различни модели на възпаление<sup>[13]</sup>. Въпреки че не е доказано, че В-клетките са критични за АЕМ в животински модели, те играят ключова роля в патогенезата на човешката МС чрез производство на провъзпалителни цитокини и хемокини, образуване на антители и представяне на антигените към Т-клетките<sup>[14]</sup>.

Наличието на олигоклоналност в ликвора и отлаганията на антитяло-комплемент в МС лезии допълнително заместват зрелите В-клетки както в рецидивиращата, така и в прогресивната форма на болестта<sup>[15]</sup>. Въпреки че лезиите на МС обикновено се разпознават като области на демиелинизация в бялото вещество, възпалителното увреждане включва също сивото вещество и субпалните/менингеалните слоеве<sup>[9,16]</sup>. Предполага се, че прогресивната МС е резултат от кумулативно увреждане, дължащо се на хронично възпаление и невродегенерация, произтичащи от множество патогенни механизми, включително активирана микроглия, лептоменингеални възпалителни инфилтрати, причиняващи субпална демиелинизация, митохондриална дисфункция и оксидативно увреждане, предизвикано от макрофаги и микроглия<sup>[17,18]</sup>.

### Диференциална диагноза на оптичния неврит – МС със

### спектъра от заболявания за невромиелитис оптик (MOGAD, AQP4+ NMOSD)

Един от основните клинични симптоми на МС е оптичният неврит. За МС е характерно едностранното засягане с наличие на болка в окото, както и централен скотом. Тези пациенти са с добро повлияване и възстановяване след прилагане на кортикостероидно лечение. От ликворното изследване е налице олигоклоналност или умерена плеоцитоза, от МРТ – наличие на лезии в бялото мозъчно вещество, покриващ Magnetic Resonance Imaging In Multiple Sclerosis (MAGNIMS) критерии. За MOGAD (заболяване с антитяло миелин олигодендроцитен гликопротеин) е характерно наличието на оток на папилата на зрителния нерв (над 80% от случаите), главоболие и болка в окото. Зрителната острота е силно намалена. Наблюдава се драматично подобрение след прилагане на пулс терапия с метилпреднизолон, но са и честы рецидивите. В 30-50% от случаите се наблюдават двустранни оптични неврити. В 60% от случаите МРТ е нормална или се наблюдават неспецифични лезии с таламично засягане. При ликворно изследване не се открива олигоклоналност, възможно е да има средно изразена плеоцитоза. За антитяло аквапорин 4 (+) пациенти с NMOSD се наблюдава двустранно засягане на зрителните нерви (20% от случаите), със силно намалена зрителна острота и окуларна болка. Слабо се повлияват симптомите след прилагане на пулс терапия с кортикостероиди. В ликворното изследване е възможно да се наблюдава олигоклоналност.

## Терапевтични цели

Като се има предвид хетерогенността на заболяването, няма единна терапевтична цел за МС. Основната цел на настоящата модифицираща болестта терапия (МБТ) е да се забави прогресията на болестта чрез намаляване на възпалението, увреждането на миелина и пристъпите. Мета-анализ показва, че всички изследвани МБТ намаляват честотата на пристъпите в рамките на 2 години<sup>[19]</sup>. Кохортни проучвания показват, че по-ранното лечение с МБТ намалява появата на увреждане, както и че по-ранната високоефективна терапия може да бъде по-успешна, отколкото традиционните терапии<sup>[20-24]</sup>. Лечението на прогресивна МС остава предизвикателство, което допълнително предполага, че патогенезата на МС еволюира от провъзпалителния рецидивиращ стадий до неврогенеративния стадий на заболяването, по-слабо реагиращо на имунно базирани терапии.

## Модифициращи болестта терапии

### Кога се стартира, кой медикамент се избира и кога се спира?

Както Европейският комитет за лечение и изследване на множествената склероза (ECTRIMS), така и Европейската академия по неврология (EAN) и Американската академия по неврология (AAN) публикуваха насоки през 2018 г. за фармакологично лечение на хора, живеещи с МС<sup>[25,26]</sup>. За CIS комитетът ECTRIMS/EAN препоръча интерферон или глатирамер ацетат за пациенти с абнормна маг-

нитно-резонансна томография предполагаща МС, въпреки че не отговаря на пълните критерии за МС. AAN препоръчва веднъж годишно образно изследване за първите 5 години преди започване на МБТ за скрининг за нова активност на заболяването. За потвърдена рецидивираща МС, препоръките от ECTRIMS/EAN и AAN са в съответствие с практиките на повечето центрове за МС.

Двете основни стратегии за лечението на пациенти с МС са: ескалираща (с постепенно избиране на медикамент с по-силно действие, с прогресията на болестта) и високоефективна терапия от самото начало (използване на високоефективни медикаменти от самото начало).

Самата терапия включва медикаменти, изискващи често приложение (предимства – нисък до умерен риск от нежелани лекарствени реакции, недостатък – ниска до умерена ефикасност) – IFNs, GA, TFN, DMF, S1P. При интервалното дозиране се използват медикаменти с приложение през по-голям период от време (предимства – висока ефективност) – NTZ, anti-CD20<sup>[27]</sup>.

На пациентите трябва да бъдат представени всички разумни възможности за МБТ за техния индивидуален случай, като се вземат предвид техните медицински съпътстващи заболявания, тежестта на МС, специфичните нежелани лекарствени реакции и придържането/достъпността на лекарствата, репродуктивните планове на пациентите. Най-добрата стратегия е тази на персонализираната медицина. Необходима е критична оценка на наличните доказателства преди да се вземе решение за лечението на даден пациент. От гледна точка на относителната ефикасност сред

различните варианти на МБТ, въпреки че няма директни проучвания, сравняващи всички налични МБТ, няколко проучвания се опитват да оценят ефикасността в реалния свят сред различните лекарства за намаляване на честотата на рецидиви и забавяне на преминаването в SPMS при пациенти с рецидивираща МС.

## Сравняване на орални МБТ

Данните от реалния свят, сравняващи ефикасността на оралната МБТ, могат да предложат по-нататъшна представа за избраната МБТ при обсъждане на опциите с пациентите. Двезгодишно проспективно проучване на 1770 пациенти с RRMS от Френския регистър за множествена склероза съобщава за подобна ефикасност между терифлуномид (TRF) и диметилфумарат (DMF), с 30.4% (95% CI 26.9–33.9) пациенти, които са имали поне един пристъп за 2 години в групата на TRF срещу 29.5% (95% CI 26.6–32.2) пациенти в групата на DMF. Пациентите са имали съотношение на шансовете от 0.96 (95% CI 0.78–1.19) при сравняване на DMF спрямо TRF<sup>[28]</sup>. Броят на нови T2 лезии обаче е по-нисък в групата пациенти, лекувани с DMF в сравнение с пациентите, лекувани с TRF (OR 0.60, 95% CI 0.43–0.82), като по-малко пациенти са се оттеглили от лечението поради липса на ефективност в групата на DMF в сравнение с TRF (OR 0.54, 95% CI 0.41–0.74). Кохортата включва пациенти с RRMS, които или не са били лекувани, или преди това са получавали инжекционни МБТ. Данните от Датския регистър за множествена склероза сравняват TRF и DMF на 48<sup>-ия</sup> месец и установяват по-ниска годишна честота

на рецидиви за DMF (OR 0.58, 95% CI 0.46–0.73) и по-ниска честота на прекъсване на лечението с DMF поради неефективност<sup>[29]</sup>. В италианската кохорта с МС констатациите на 38<sup>ия</sup> месец от лечението, сравняващи DMF и TRF, показват подобно време на първия пристъп за TRF и DMF (HR 0.73, CI 0.52–1.03), но по-висока преживяемост без пристъп в групата на DMF. Нивата на прекъсване между TRF и DMF след 24 месеца лечение са сравними<sup>[30,31]</sup>.

## Инжекционна срещу перорална МБТ срещу високо-ефективен МБТ

Многоцентрово ретроспективно проучване от италианския МС регистър сравнява честотата на пристъпите и времето до първия рецидив при 3919 пациенти, лекувани с инжекционни МБТ от първа линия (IFN или GA) с 683 пациенти, лекувани с перорална МБТ от първа линия (диметилфумарат или терифлуноид)<sup>[30]</sup>. В това проучване групата на орална МБТ показва по-малко време до първи пристъп (HR 0.57, 95% CI 0.47, 0.69) и годишна честота на пристъпите от 0.65, в съотношение на честота – 95% CI 0.52, 0.82, но няма разлика в прогресията на увреждането между инжекционната и оралната МБТ. Проучване за сравнителна ефективност използва изследователски регистър на МС и електронното здравно досие на 1535 пациенти в регистъра, за да определи 1-годишна и 2-годишна честота на пристъпите и времето до пристъп за пациенти, лекувани с диметилфумарат, финголимод, натализумаб и ритуксимаб<sup>[31]</sup>. Проучването сравнява натализумаб с ритуксимаб и диме-

тилфумарат с финголимод. Интересно е, че няма значима разлика в пристъпите между диметилфумарат и финголимод и при трите измервания на резултатите<sup>[31]</sup>.

## Преминаване към SPMS

Международно кохортно проучване на 1555 пациенти от MSBase изследва риска от преминаване към SPMS при пациенти, лекувани с интерферон бета, глатирамер ацетат, финголимод, натализумаб и алемтузумаб<sup>[21]</sup>. Резултатите показват забавяне на преминаването в SPMS за всички лекарства в сравнение с нелекувани пациенти с HR 0.71 (95% CI 0.61–0.81), 5-годишен абсолютен риск 12% за тези, лекувани с IFN или GA, HR 0.37 (95% CI 0.22–0.62), 5-годишен абсолютен риск от 7% за финголимод, HR 0.61 (95% CI 0.43–0.86) и 5-годишен абсолютен риск от 19% за натализумаб и HR 0.52 (95% CI 0.32–0.85) и 5-годишен абсолютен риск от 7% за алемтузумаб. Освен това, когато пациентите са преминали от IFN или GA към финголимод, натализумаб или алемтузумаб в рамките на 5 години, HR е 0.76 (95% CI 0.66–0.88) с 5-годишен абсолютен риск от 8%<sup>[21]</sup>.

Въпреки че по-новите, модифициращи болестта терапии, показват по-висока ефикасност в сравнение с по-старите инжекционни лекарства, все още не е сигурно дали по-ранното започване на високоэффективни МБТ ще промени естествената история на несвързаната с рецидив прогресия на заболяването, тъй като имунотерапията е по-малко успешна при лечението на прогресиращи форми на МС. Няколко текущи проучвания изследват тези въ-

проси, включително проспективна традиционна срещу ранна агресивна терапия (clinicaltrials.gov; TREAT-MS, DELIVER-MS), като рангомизират пациентите на традиционна терапия от първа линия срещу високоэффективна МБТ. Проучването TREAT-MS сравнява традиционните инжекционни и перорални лекарства с по-високо ефикасна МБТ, включително окрелизумаб, натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб, кладрибин и офатумумаб, за да се оцени прогресията на увреждането. DELIVER-MS сравнява високоэффективна МБТ (алемтузумаб, окрелизумаб, натализумаб, ритуксимаб, офатумумаб) с традиционни инжекционни или перорални лекарства, за да оцени загубата на обем на мозъка.

## Прогресия, независима от рецидивната активност (PIRA)

Прогресията, независима от рецидивната активност (PIRA) е концепция, свързана с напредването на инвалидизацията при множествена склероза (МС), независима от пристъпите. Настоящата дефиниция на PIRA приема, че остро то възпаление, което може да се прояви като пристъпи и невродегенерация, проявяваща се като прогресивно натрупване на инвалидност, могат да бъдат разграничени чрез въвеждане на специфични времеви прозорци между началото на пристъпите и прогресирането на инвалидизацията. Терминът PIRMA (прогресия, независима от рецидив и MPT активност) беше въведен наскоро, за да посочи натрупване на инвалидност при липса, както на клинични пристъпи, така и на нови лезии от MPT.

Оценяването на PIRMA в клиничната практика е голямо предизвикателство, тъй като налага чести клинични оценки и МРТ сканиране на мозъка и гръбначния мозък. PIRA обикновено се оценява с помощта на EDSS скалата, като е важно и оценяването на когнитивния спад. Основната патобиология на натрупването на инвалидност, която не е свързана с пристъпи, може да включва хронични активни лезии (бавно разширяващи се лезии и парамагнитни лезии), кортикални лезии, атрофия на мозъка и гръбначния мозък, дифузна и фокална микроглиална активация, персистирало лептоменингеално контрастиране. PIRA въвежда концепцията за натрупване на увреждане, независимо от рецидивите на заболяването, особено при пациенти с прогресираща МС. PIRA изглежда е основният двигател на натрупването на увреждане, като делът на пациентите, развиващи PIRA, е 3–4% за всяка година на проследяване. Смята се, че основните механизми на PIRA са хроничното възпаление и невродегенерация, по-изразени при прогресиращите форми на МС, но присъстващи и при ремитентните. Тълкуването на PIRA като мярка, специфична за прогресията на заболяването, независимо от възпалението, не може напълно да представи основните механизми на заболяването.

Включването на нови мозъчни лезии от МРТ в рамката на PIRA (т.е. PIRMA) е важна стъпка, но подчертава недостатъците на тази оценка: (1) влошаването на увреждането може да продължи повече от 3 месеца след пристъп и (2) възпалителни процеси, различни от мозъчни T2/Gd лезии (т.е. асимптоматични лезии на гръбначния мозък, хронични активни лезии) или такива, които не се откриват от МРТ.

## Прекратяване на МБТ

Поради намаляване на общата възпалителна активност, когато пациентите навлизат в невродегенеративния стадий на заболяването, ефективността на МБТ, насочена към активната болест, намалява с течение на времето, особено при пациенти с продължителна липса на по-нататъшна активност на МС. Съображенията за спиране на МБТ включват нарастващи рискове от усложнения от страничните ефекти на лекарствата в по-напреднала възраст, нарастващи медицински съпътстващи заболявания и разходи, необходими за продължаване на МБТ<sup>[34]</sup>. Понастоящем наличните данни за спиране на МБТ в по-късните стадии на заболяването се базират на ретроспективен анализ. Мета-анализ на 38 клинични проучвания оценява ефикасността на МБТ върху прогресията на увреждането, използвайки регресионен модел, демонстрирайки, че по-високоэффективните МБТ са най-полезни при по-млади пациенти в по-ранните стадии на заболяването, но имат ограничена полза при пациентите >53 години<sup>[35]</sup>. Ретроспективно обсервационно проучване от клиниката в Кливланд на 600 пациенти с МС, които са били на възраст >60 години, оценява клиничните резултати от прекъсване на МБТ след провеждане на МБТ в продължение на най-малко 2 години<sup>[36]</sup>. В това проучване 29.7% от пациентите са прекратили приема на МБТ, от които 89% от пациентите са останали извън лечението и е настъпил само един клиничен рецидив сред тези, които са прекратили приема на МБТ. Скалите за ходенето на 25 фута и тестовете с колчета с девет дупки не се различават сред

пациентите, които са останали на или без МБТ<sup>[36]</sup>. Все още липсва консенсус, който да определи наличието на стабилност при пациентите с МС. Като се вземе предвид ходът на заболяването могат да се определят следните критерии: над 5 години стабилност на състоянието, липса на пристъпи и нови МРТ лезии, както и липса на промяна в EDSS скалата.

## Спектър от заболявания на невромиелимитис оптики (NMOSD)

NMOSD е аутоимунно заболяване. Характерно за това заболяване е образуването на имуноглобулин G антители, насочени към аквапорин-4 (AQP4-IgG) в клетките на централната нервна система. Установено е, че сатрализумаб, който потиска производството на аутоантитела чрез блокиране на рецептора за интерлевкин-6 (IL-6), значително намалява пристъпите на заболяването. В Европейския съюз сатрализумаб е първият IL-6 рецепторен блокер, одобрен за AQP4-IgG-серопозитивни пациенти с NMOSD и е единственото лекарство за подкожно приложение, одобрено за NMOSD.

## Заклучение

През последните три десетилетия се наблюдава бързо разширяване на възможностите за лечение на МС, както и повишаване на ефикасността на медикаментите срещу пристъпи. Въпреки напредъка в разбирането ни за патогенезата на МС, липсва достатъчно ефективно лечение на прогресивната фаза на





# НОВИНИ

заболяването. Въпреки че по-новата МБТ има по-висока ефикасност с намаляване на честотата на пристъпите и активността на МРТ, тази терапия също може да има по-рисков профил на нежеланите лекарствени реакции поради повишените нива на имunosупресия. Част от трудностите при лечението на МС е хетерогенният характер на заболяването, което се влияе от генетични фактори и от околната среда, както и от естествено адаптивния и развиващ се характер на имунната система, която се променя с времето и възрастта. Има обещаващ напредък в областта за разработване на невропротективни и ремиелинизиращи терапии, включително механизми за поддържане на митохондриалната функция и клетъчно базирани терапии, насочени към причинителите за хроничното възпаление. Допълнителните терапевтични подходи включват овладяване на имунопротективните механизми като поддържане на регулаторната Т-клетъчна функция и репаративна микроглиална функция. Необходими са допълнителни проучвания за идентифициране на ранните рискови фактори за повишено възпалително състояние, ранната невродегенерация или комбинация от двете. Ранните терапевтични интервенции както за невровъзпалителните, така и за невродегенеративните аспекти на заболяването, използвани в тандем, вероятно ще бъдат ключови за по-нататъшния терапевтичен напредък и крайна цел за истинска ремисия на заболяването. ■

## Книгопис:

- Wallin MT, Culppepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology*. (2019) 92:e1029-40. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035.
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of

- neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. (2017) 16:877-897. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention-an update. *Semin Neurol*. (2016) 36:103-14. doi: 10.1055/s-0036-1579693.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. (2018) 378:169-80. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. (2018) 17:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. (2014) 83:278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Waubani E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alftredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. (2019) 6:1905-22. doi: 10.1002/acn3.50862.
- Kipp M, van der Star B, Vogel DYS, Puentes F, van der Valk P, Baker D, et al. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord*. (2012) 1:15-28. doi: 10.1016/j.msard.2011.09.002.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. (2000) 47:707-17. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707-aid-ana3>3.0.co;2-q
- Hemmer B, Kerschensetter M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. (2015) 14:406-19. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9.
- Chitnis T. "The Role of CD4 T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis" in *International Review of Neurobiology, The Neurobiology of Multiple Sclerosis*. Academic Press. (2007). p. 43-72.
- Kunkl M, Frasca S, Amorino C, Volpe E, Tuosto LT. Helper cells: the modulators of inflammation in multiple sclerosis. *Cells*. (2020) 9:482. doi: 10.3390/cells9020482
- Cruciani C, Puthenparampil M, Tomas-Ojer P, Jelcic I, Docampo MJ, Planas R, et al. T-Cell specificity influences disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. (2021) 8. doi: 10.1212/NXI.0000000000001075
- Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung H-P, Montalban X, et al. Expert panel of the 27th annual meeting of the european charcot foundation. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol*. (2021) 89:13-23. doi: 10.1002/ana.25927
- Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A, et al. Cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol*. (2015) 6:636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636.
- Popescu BFG, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. (2012) 12:11. doi: 10.1186/1471-2377-12-11.
- Correale J, Gaitan M, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. (2017) 140:527-46. doi: 10.1093/brain/aww258
- Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. (2014) 62:1816-30. doi: 10.1002/glia.22597.
- Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. (2020) 267:3489-98. doi: 10.1007/s00415-019-09395-w
- He A, Merkle B, Brown JWL, Zhovits Ryserson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. (2020) 19:307-16. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
- Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. (2019) 321:175-87. doi: 10.1001/jama.2018.20588.
- Chalmer TA, Baggesen LM, Nangaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. (2018) 25:1262-e110. doi: 10.1111/ene.13692.
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: canadian ms working group recommendations. *Can J Neurol Sci*. (2020) 47:437-55. doi: 10.1017/cjn.2020.066.
- Harding K, Williams O, Willis M, Hrstelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. (2019) 76:536-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2018) 24:96-120. doi: 10.1177/1352458517751049
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. (2018) 90:777-88. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- Speilman T, Magyari M. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. doi: 10.1212/WNL.0000000000007938.
- Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Frederiksen J, Göra MK, Iles Z, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate: a nationwide cohort study. *Neurology*. (2019) 92:e1811-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000007314.
- D'Amico E, Zanghi A, Sciarda M, Lanzillo R, Callari G, Cortese A, et al. Dimethyl fumarate vs Teriflunomide: an Italian time-to-event data analysis. *J Neurol*. (2020) 267:3008-20. doi: 10.1007/s00415-020-09959-1.
- D'Amico E, Zanghi A, Sciarda M, Borriello G, Callari G, Gallo A, et al. Discontinuation of teriflunomide and dimethyl fumarate in a large Italian multicentre population: a 24-month real-world experience. *J Neurol*. (2019) 266:411-6. doi: 10.1007/s00415-018-9144-9.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
- Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(1):40-55.
- D'Amico E, Zanghi A, Romeo M, Cocco E, Maniscalco GT, Brescia Morra V, et al. Injectable versus oral first-line disease-modifying therapies: results from the Italian MS register. *Neurotherapeutics*. (2021) 18:905-19. doi: 10.1007/s13311-020-01001-6.
- Hou J, Kim N, Cai T, Dahal K, Weiner H, Chitnis T, et al. Comparison of dimethyl fumarate vs fingolimod and rituximab vs natalizumab for treatment of multiple sclerosis. *JAMA Network Open*. (2021) 4:e2134627. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34627.
- Hartung H-P, Meuth SG, Miller DM, Comi G. Stopping disease-modifying therapy in relapsing and progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. (2021) 34:598-603. doi: 10.1097/WCO.0000000000000960.

## Мозъчен ензим може да предложи ново лечение на ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО

Ендоканабиноидите в мозъка играят ключова роля в приема на храна и изразходването на енергия. Модулирането на действието на тези молекули може да помогне в борбата със затлъстяването, казват изследователи от медицинския изследователски център на Université de Montréal (CRCHUM). В продължение на години проф. д-р Стефани Фултън и нейният екип разкриват механизмите в нервната система, които контролират нуждата на хората да се хранят и да се занимават с физическа активност, и как техният метаболизъм влияе на настроението им. Последното им откритие е публикувано в *сп. Nature Communications*.

С откритието през 2016 г., че инхибирането на AVHD6 в цялото тяло намалява телесното тегло и предпазва от диабет, възникна въпросът какво прави този ензим в мозъка, за да повлияе на апетита и телесното тегло.

"Очаквахме, че увеличаването на нивата на 2-AG ще стимулира приема на храна чрез увеличаване на канабиноидното сигнализиране, но парадоксално открихме, че когато изтрихме гена, кодиращ AVHD6 в зоната на nucleus accumbens при мишки, имаше по-малко мотивация за храна и по-голям интерес към физическа активност. Мишките избрах да прекарват повече време на бягащо колело в сравнение с контролната група, която стана затлъстяла и латаргична", казва проф. Стефани Фултън.

Чрез инжектиране на насочен инхибитор на AVHD6 в мозъците на мишки, нейният екип успя напълно да ги предпази от наддаване на тегло и затлъстяване.