

Иммунопатогенез и особенности лечения рассеянного склероза и оптиконейромиелита

Докладчик: Михелашвили Леван Тенгизович, 536 группа

История рассеянного склероза



- 1866 г. Жан Марк Шарко описал заболевание, которое впоследствии было признано этиологическим
- 1870 гг. – Волтер Найтингейл в основном страдал рассеянным склерозом, заболевших.
- 1960 гг. – рассеянный склероз признан самостоятельным заболеванием
- 1970 гг. – использование магнитно-резонансной томографии для диагностики
- 2000 гг. – протекание заболевания признано хроническим
- 2005 – 2010 гг. – разработка критериев диагностики
- Вопрос об этиологии

TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is "MS"; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

^aAn attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

^bClinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

^cNo additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

^dGadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

ПО СВОИМ

к) – обнаружили, что
ТВЕННИКОВ

е

ДНЯ ОТКРЫТЫМ

Ис

ита

NMOSD diagnostic criteria for adult patients

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
 - a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
 - b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
 - c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Core clinical characteristics

1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3)
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1)
2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1)
3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2)
4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

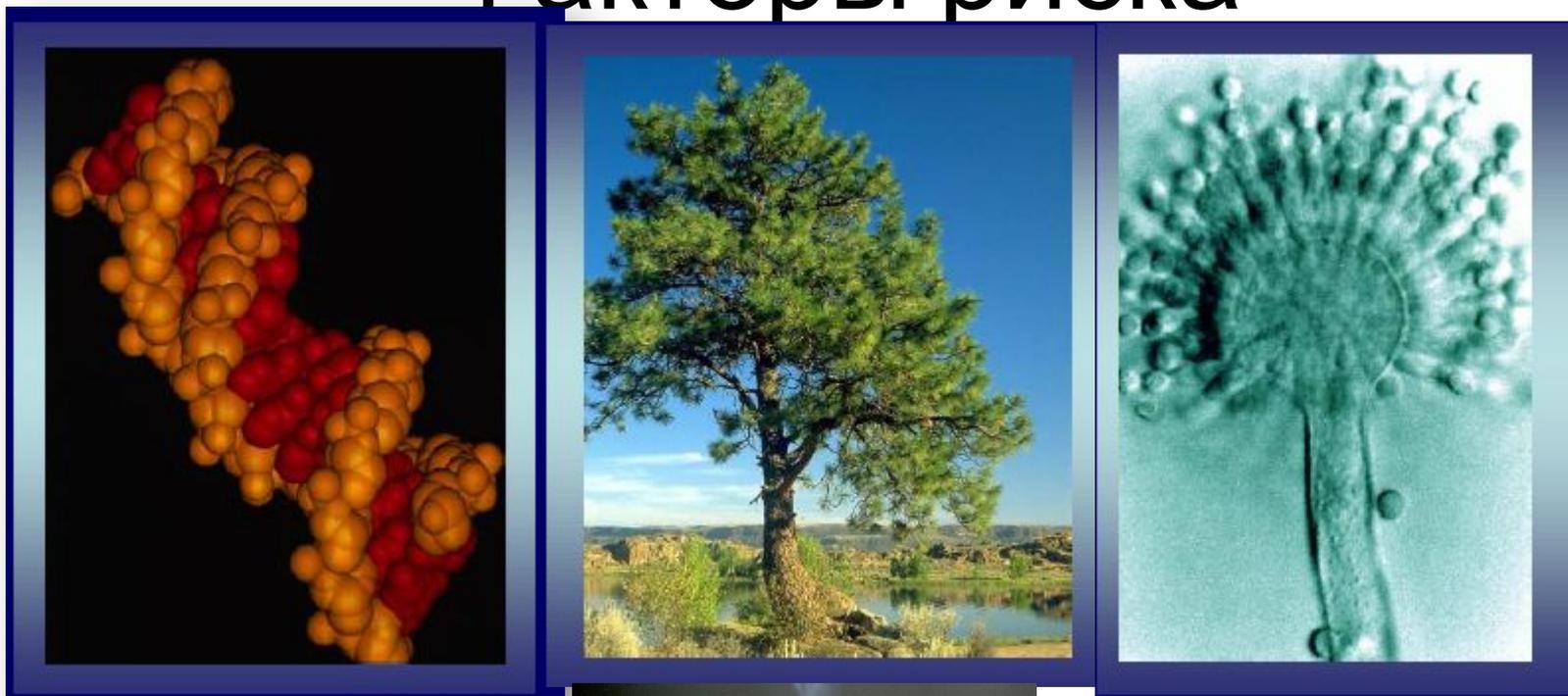
Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

- 1894 -
- ОДНОВ
- 20 век:
- Рецид
- Радио
- (продс
- сегмен
- Varia
- Диагн
- Откры
- Диагн
- Забол
- диагн
- Попро

а ПРПМ
и более

Факторы риска



Нарушение
иммунной системы



ОНМ

РС

Иммунопатогенез РС

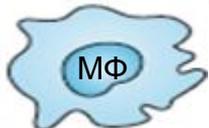
Что вовлекается в иммунопатогенез РС(1) клетки



Экспрессия молекул ГКГ, презентирует антиген Т-лимфоцитам, вырабатывают подклассы ИЛ-12.



АПК, активирует поступившие в ЦНС Т-лимфоциты и покаящиеся (при рецидивах)



участвуют в создании воспалительной среды с помощью цитокинов (ИЛ-6).



вырабатывает гамма-интерферон, который приводит к экспрессии МНС и активирует ЦТЛ.



прямое повреждение олигодендроцитов.



реализует свое повреждение с помощью ИЛ-17 через астроциты.



нарушение соотношения активности Th1/Th2/Th17 из-за отсутствия работы гена Fox3p.

Th2 и В-клетки играют двойную роль: с одной стороны подавляют активность Th1 и Th17, с помощью ИЛ-4; с другой- вырабатываются антитела к миелину!!!!

Что вовлекается в иммунопатогенез РС(2)

ЦИТОКИНЫ И МОЛЕКУЛЫ

ICAM-1 } Vascular cell adhesion molecule 1 и Inter-cellular adhesion molecule 1 – молекулы адгезии Т-лимфоцитов
VCAM-1 }

MMP, TNF- α , NO – вырабатываются эндотелием и макрофагами; увеличивают проницаемость ГЭБ

S1PR } Сфингозин-1-фосфатные рецепторы обеспечивают пролиферацию Т-лимфоцитов, выход из периферических лимфатических узлов и проникновение через ГЭБ в ЦНС

● ИЛ-12 обеспечивает пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; ИЛ-6 – подтип ИЛ-12, участвующий в повышении проницаемости ГЭБ и активации Т-лимфоцитов (Th17); ИЛ-27 – вырабатывается Т-регуляторами, обеспечивает баланс Т-клеток

● ИЛ-4 вырабатывается Th2 и В-лимфоцитами, подавляют функцию Th17

● ИЛ-17 образуется Th17, препятствуют ремиелинизации олигодендроцитов (миелин) через астроциты

● γ -IFN Вырабатывается, главным образом, Th1; экспрессируют на поверхности клеток ГКГ и активируют ЦТЛ

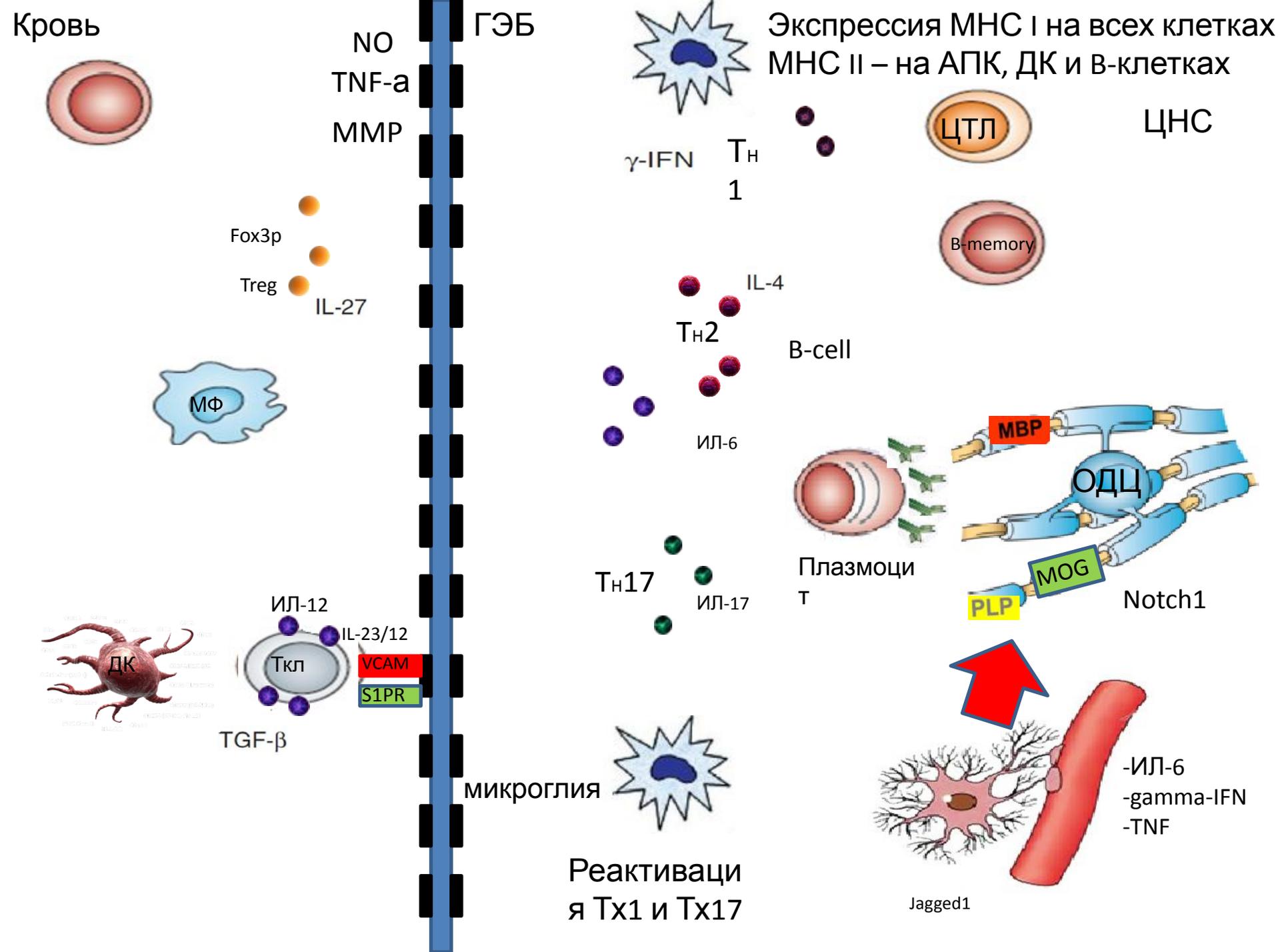
MOG } Myelin oligodendrocyte Gp

PLP } Proteolipid protein

MBP } Myelin basic protein

Белки миелина; являются мишенями в патогенезе РС

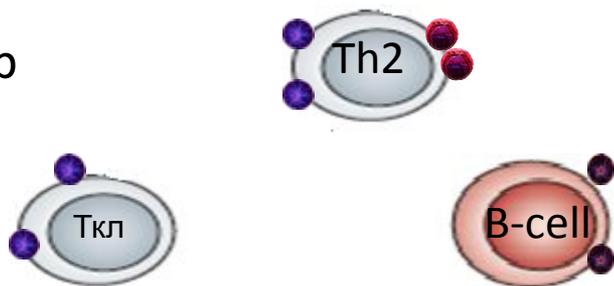
Молекулы Jagged1 (вырабатываемые астроцитами) с молекулами Notch1 (вырабатываемые олигодендроцитами) препятствуют ремиелинизации волокон.



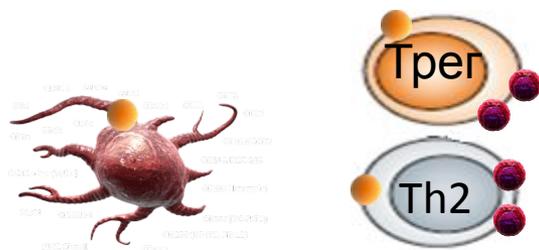
Выводы

- Главную роль в иммунопатогенезе РС приходится на Т- лимфоциты, а именно на Th1 и Th17
- Компоненты гуморального иммунитета (Th2 и В-клетки) играют двойную роль: с одной стороны подавляют активность Th1 и Th17, с помощью ИЛ-4; с другой- вырабатываются антитела к миелину
- Основной мишенью является миелин (MBP- myelin basic protein; PLP – proteolipid protein; MOG - myelin oligodendrocyte Gp)

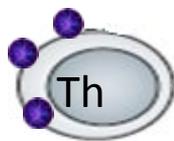
1) IFN- β



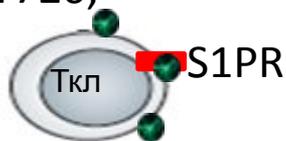
2) Глатирамер ацетат



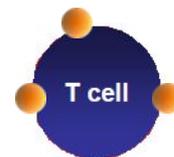
3) Митоксатрон



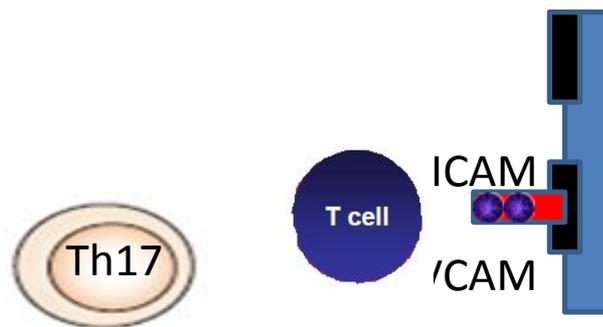
4) Финголимод (FTY720, Gilenya, Novartis)



5) Алемтузумаб (антиCD52)
Даклизумаб (антиCD25)



6) Натализумаб (Тисабри)



7) Терифлюномид (ингибитор Дигидроорорат дегидрогеназы)



Нарушение работы ДОД

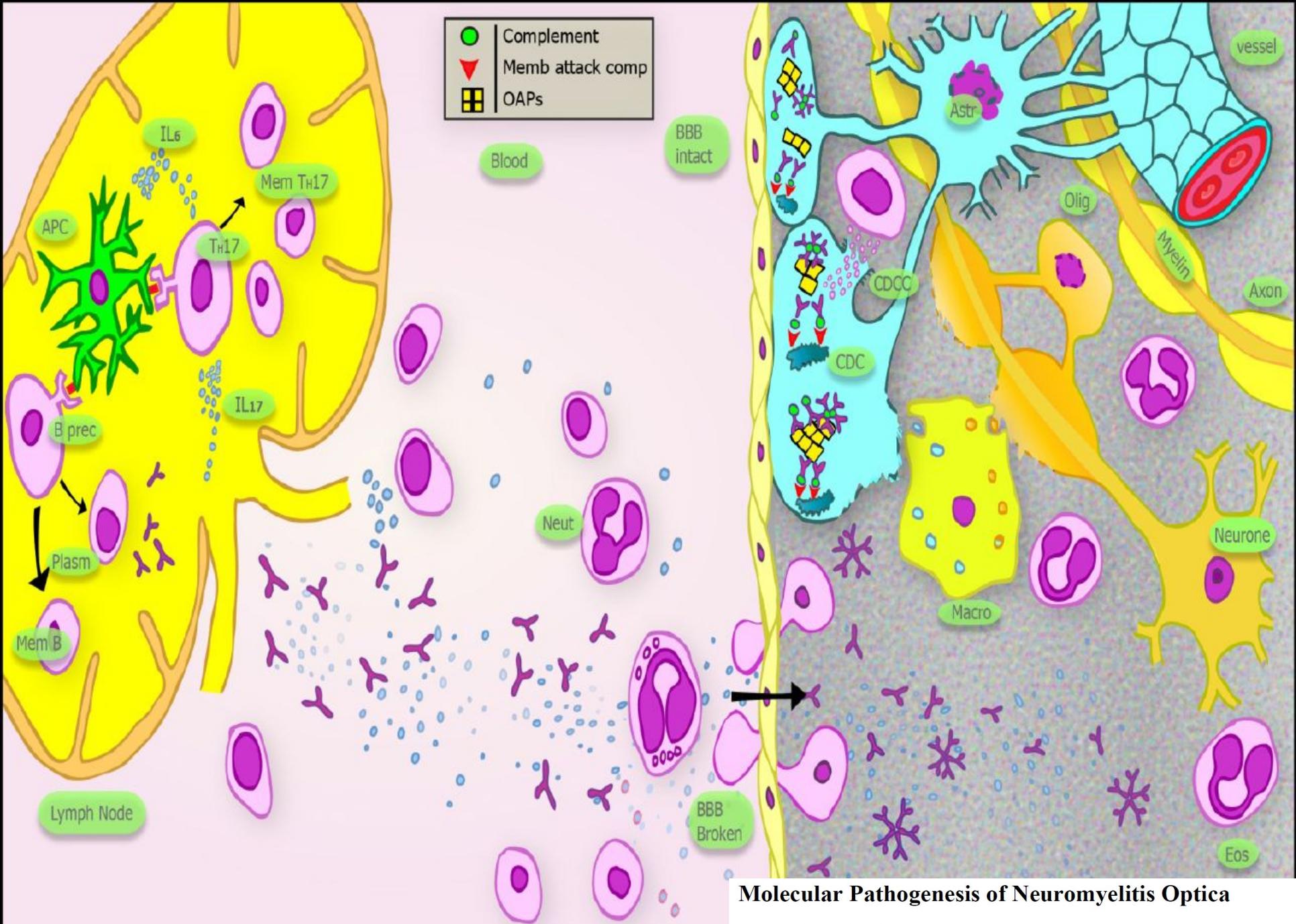


Нарушение пролиферации

Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis

Volker Brinkmann*, Andreas Billich*, Thomas Baumruker*, Peter Heining*, Robert Schmoeder*, Gordon Francis^{||}, Shreeram Aradhya* and Pascale Burtin*

Иммуннопатогенез Оптикомиелита Девика

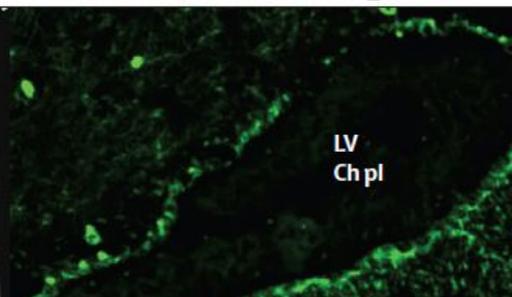
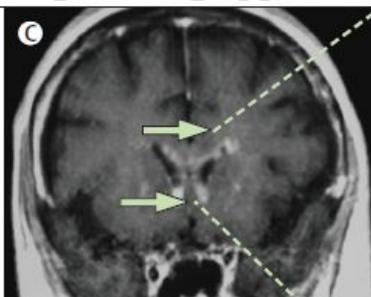


Molecular Pathogenesis of Neuromyelitis Optica

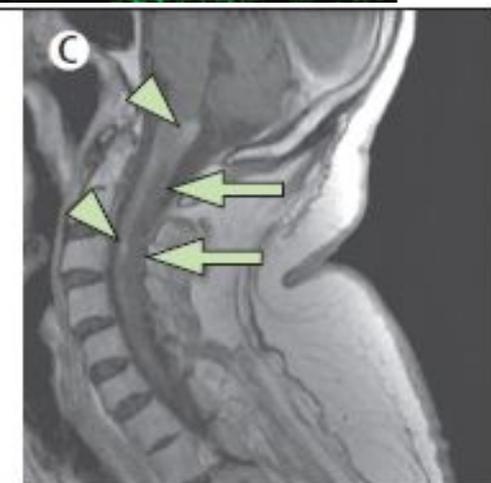
Wajih Bukhari ^{1,2,*}, Michael H Barnett ³, Kerri Prain ⁴ and Simon A Broadley ^{1,2}

Акватпорин 4 типа

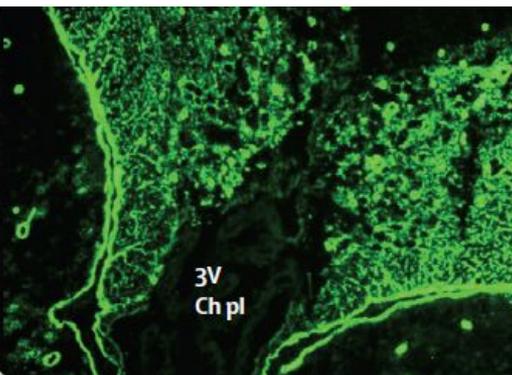
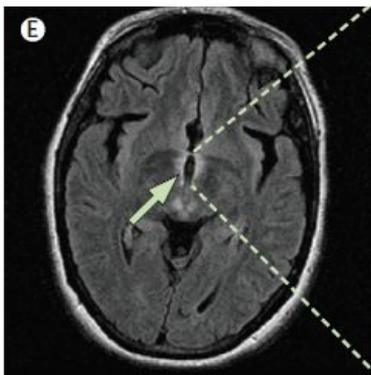
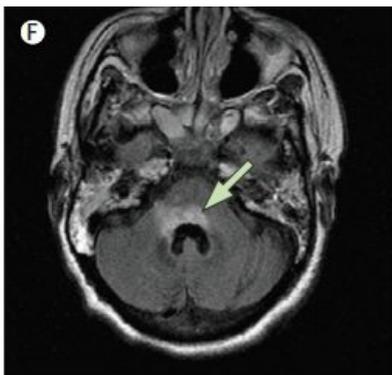
- В Ц
нер
су
во



ТЕЛЬНОМ



ИЕВОГО
I.

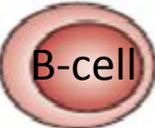


3V
Ch pl

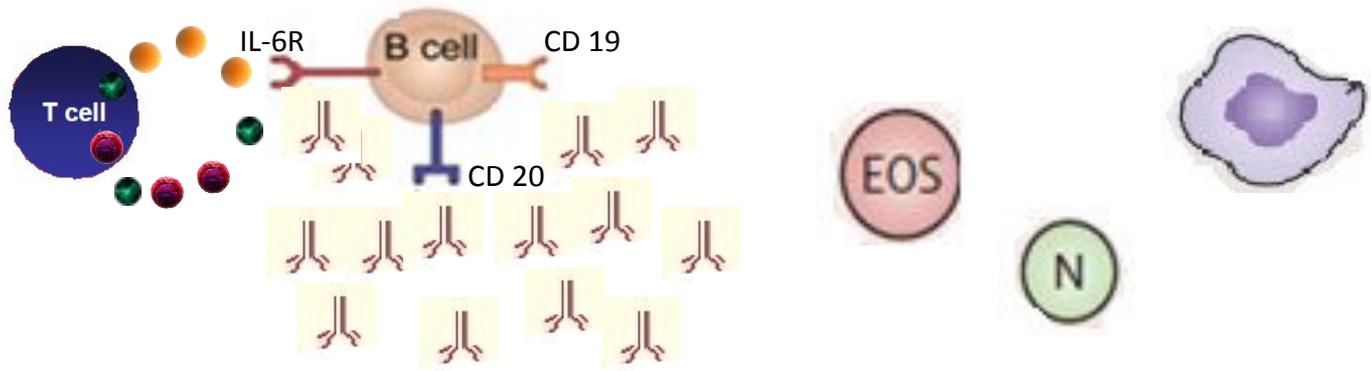
Антитела к AQP4

- Проходят через ГЭБ
- Ножка астроцита, которая является составной частью ГЭБ и связанная базальным слоем эндотелия, является самой уязвимой мишенью, в которой имеются AQP4
- Активация СК является главным атакующим звеном в повреждение ЦНС

Что вовлекаются в иммуннопатогенез ОМД

-  и  – вырабатывают NMO-IgG 
- Астроциты – нарушение активности нейронов и регуляции кровеносных сосудов.
- Компоненты СК (C5a, C5b) 
- Нейтрофилы 
- Моноциты 
- Эозинофилы 
- Цитокины (CXCL1, CCL2, CCL5)

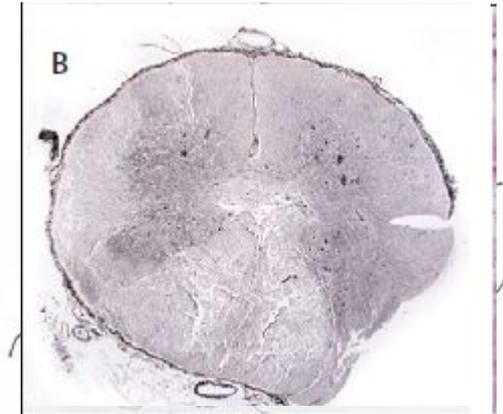
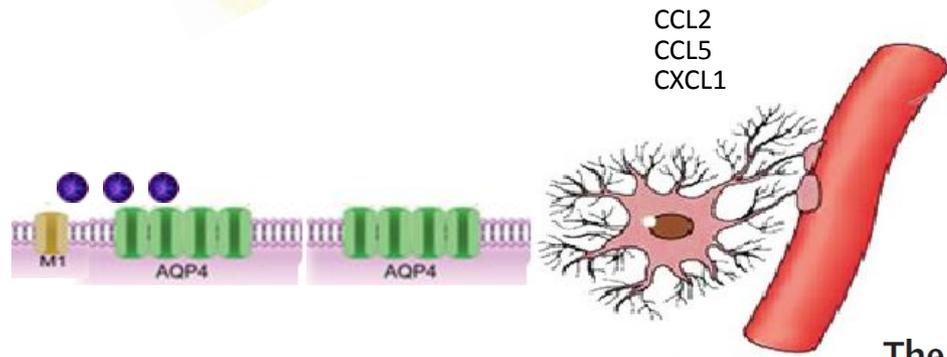
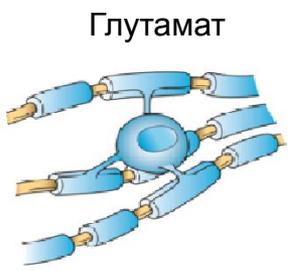
Кровь



ГЭБ



ЦНС



The spectrum of neuromyelitis optica

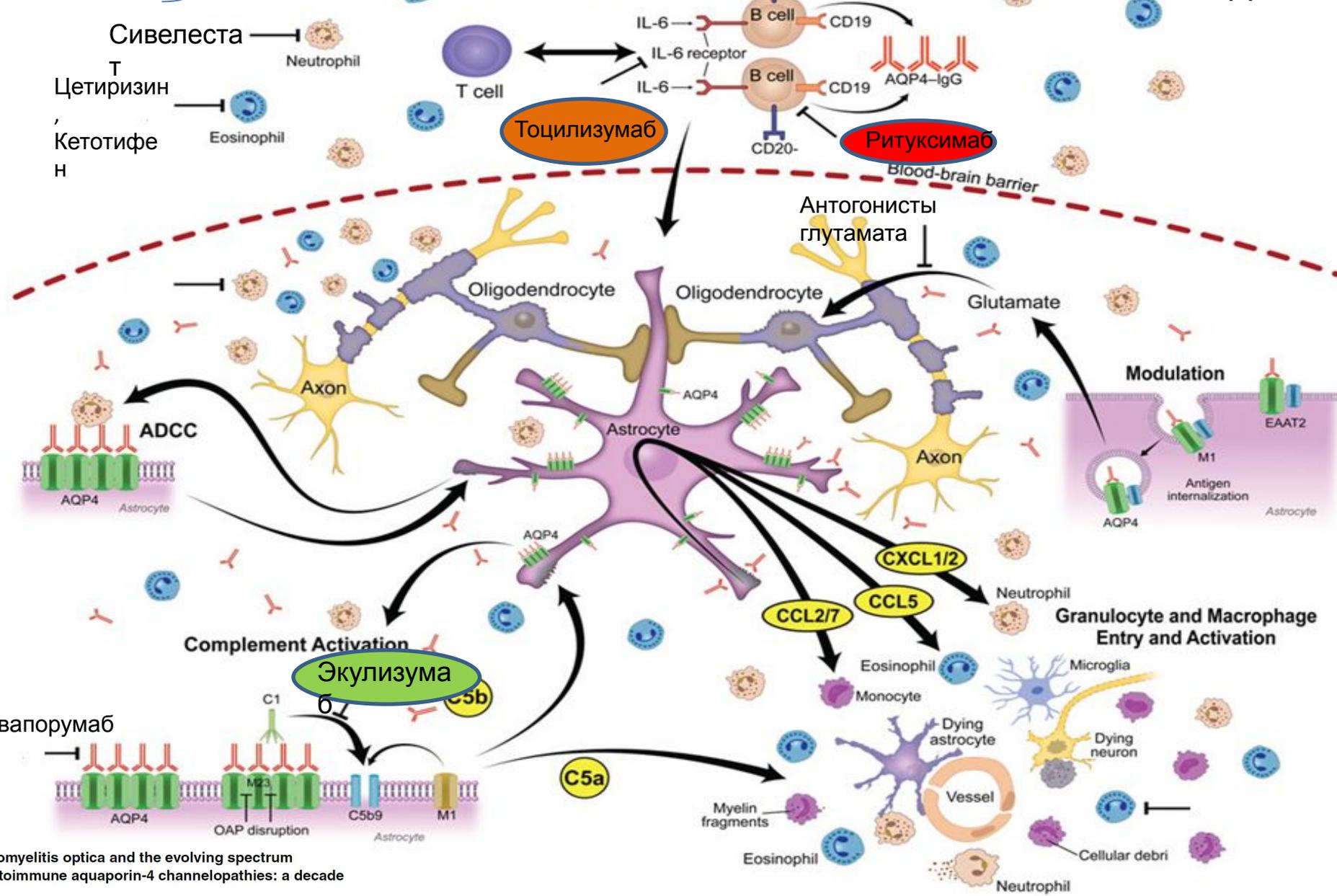
Выводы

- В иммунопатогенезе ОМД в повреждении отводится NMO IgG и В-клеткам (Гуморальный иммунитет)
- Нейтрофилы, эозинофилы и моноциты мигрируют в ЦНС, в очагах повреждения за счет хемокинов
- Система комплемента и иммунные комплексы откладываются вокруг ножек астроцитов, вызывая их гибель и нарушение ГЭБ

Азатиоприн
Митоксатро

Блок репликации ДНК
в Т- и В-клетках

B Cell Plasmablasts
Микофенолат
мофетил → ингибитор
ИМФДГ



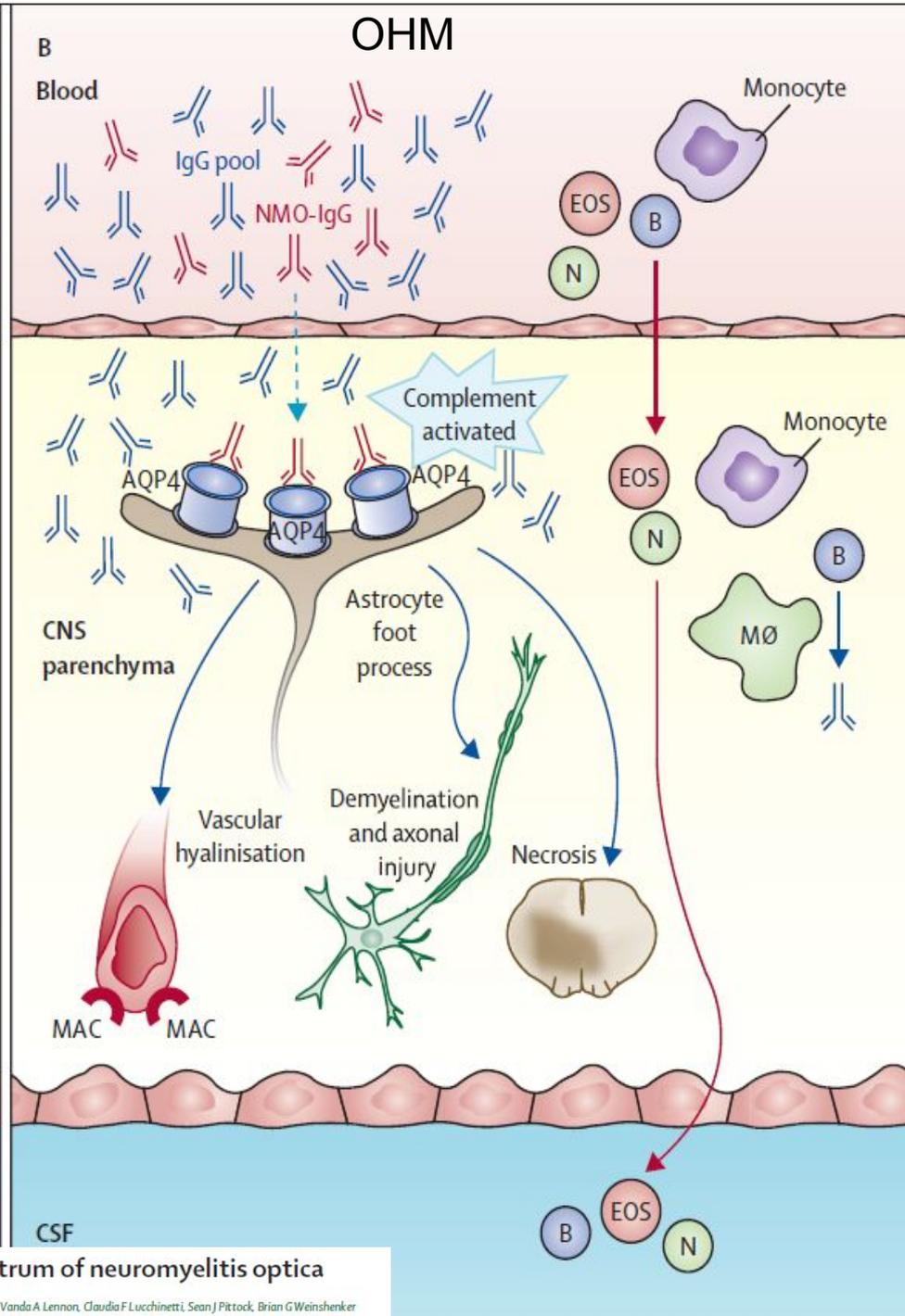
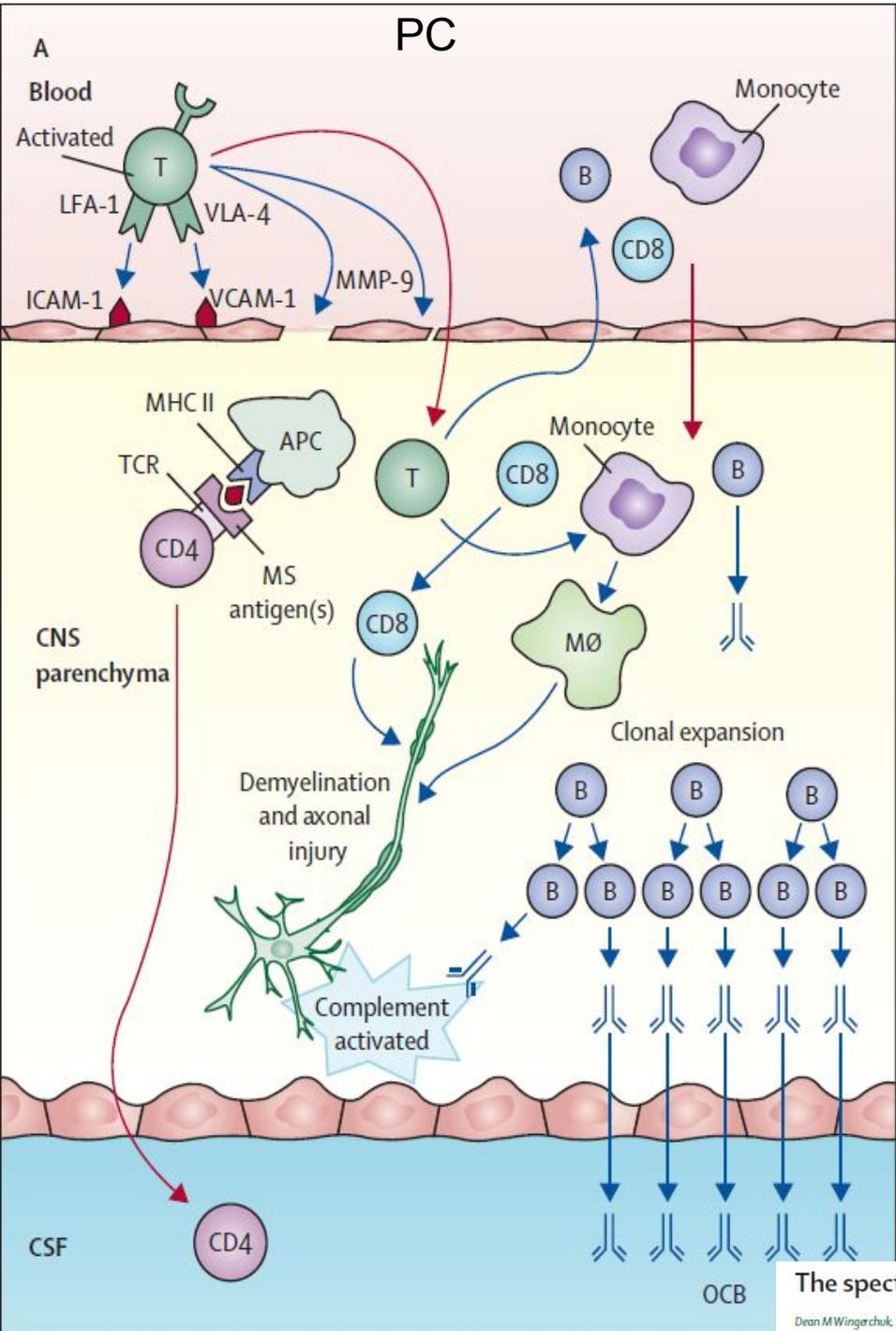
Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later

Medication	Dose and schedule	Monitoring	Treatment change consideration	Mode of action and ARR reduction
Azathioprine (+ prednisone) (PO)	2–3 mg/kg/day (+ 30 mg/day): 1–2 daily doses (prednisone taper after 6–9 months)	Initial: TPMT activity assay. Periodic: MCV increase ≥ 5 points from baseline; monthly liver function tests for first 6 months, then quarterly; maintain absolute neutrophil counts > 1000 cells/ μ L.	If MCV did not rise on initial dose, consider increase by 0.5–1 mg/kg/day; or consider increasing dose or duration of prednisone; switch to rituximab or mycophenolate mofetil	Blocks synthesis of adenine and guanine: ARR reduction from 2.20 to 0.52 over a median duration of 22 months in 99 patients
Mycophenolate mofetil (+ prednisone) (PO)	1000–3000 mg/day (+ 30 mg/day): Two daily doses (prednisone taper after 6–9 months)	Consider target of absolute lymphocyte count of 1.0–1.5 k/ μ L; monthly liver function tests for first 6 months, then quarterly	If ALC goal cannot be reached at maximum dose of 3000 mg/day, observe closely for relapse; switch to rituximab; check trough levels of metabolite	Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, primarily the type II isoform found in T cells and B cells: ARR reduction from 1.28 to 0.09 over a median follow-up of 28 months in 24 patients
Rituximab	1000 mg IV for adults; two doses of 1000 mg 14 days apart; 375 mg/m ² for children for four weekly doses of 375 mg/m ²	Monthly CD19 ⁺ B cells starting immediately postinfusion; if CD19 ⁺ count exceeds 1% of total lymphocytes, re-dose with rituximab; if suppression of CD19 ⁺ count does not occur, consider switching to alternative; monitor immunoglobulins yearly	Relapses during first 3 weeks of initial dosing are not failures; relapses when CD19 ⁺ count is greater than 1% are failures owing to undertreatment; switch to azathioprine or mycophenolate mofetil	Anti-CD20, B cell depletion: ARR from 1.7 to 0 after a median follow-up of 19 months in 25 patients
Prednisone (PO)	15–30 mg: daily dose; taper after 1 year	Monitor for hyperglycemia, blood pressure; DEXA scans as appropriate for osteoporosis; vitamin D and calcium supplementation as needed; consider proton pump inhibitors for gastric protection	Prednisone monotherapy not recommended for long-term use beyond 1.5 years; switch to azathioprine, mycophenolate, or rituximab	Multiple effects
Methotrexate (PO)	15–25 mg weekly	Check for liver toxicity every 3 months; recommend folate 1 mg supplementation; avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Switch to azathioprine, mycophenolate mofetil, or rituximab	Folic acid antagonist

Continued

Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later

Sean J. Pittock^{1,2} and Claudia F. Lucchinetti²



The spectrum of neuromyelitis optica

Dean M Wingerchuk, Vanda A Lennon, Claudia F Lucchinetti, Sean J Pittock, Brian G Weinshenker

Оптиконеуромиелит	Рассеянный склероз
Повреждается белое и серое вещество	Повреждается только белое вещество
Воспаление	Воспаление
Осложняется некрозом нервных тканей	Некроз отсутствует
Кавитации (образование полостей) есть	Кавитации отсутствуют
Миелин в очагах поражения может быть сохранен	Выраженная демиелинизация
Аксональное повреждение	Аксональное повреждение
Лейкоцитарная инфильтрация представлена главным образом эозинофилами и нейтрофилами	Лейкоцитарная инфильтрация представлена Т- и В-лимфоцитами
Утрата аквапоринов 4 типа во всех очагах поражения	Аквапорины 4 типа не тронуты
Отложение комплемента и IgG-IgM вокруг сосудов	Менее значимо участие комплемента

Сложность диагностики

Клинические признаки	Оптикомиелит Девика	Рассеянный склероз
Пол (Ж:М)	9:1	3:1
Оптический неврит	+++	++
Выраженный, билатеральный	+++	+
Миелит	+++	++
Парциальный	(+)	+++
Распространенный (>3 сегмента)	+++	-
Анализ ЦСЖ		
Олигоклональные полосы	(+)	++
Увеличение белков	+	(+)
Плеоцитоз	++	+
Лимфоцитоз	++	(+)
МРТ Головного Мозга		
Гипоталамус/таламус	+	-
Полусферы	+	+
Продолговатый мозг	+	+
Критерии Barkoff (диссеминация в пространстве)	-	+++
NMO IgG	++	-

Применение препаратов от РС пациентам с ОНМ может приводить к усугублению течения последнего

По данным клинических наблюдений:

ИФН β : провоцируют обострения оптикомиелита Девика

Финголимод: провоцирует обострения

Натализумаб: провоцирует тяжелые обострения

Алемтузумаб: возможно, провоцирует прогрессирование

Спасибо за внимание

