



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ:  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ  
ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**

**ΒΕΡΥΚΙΟΥ ΜΑΤΘΑΚΟΥΛΑ**

Επιβλέπων Καθηγητής: Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ:  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ  
ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**

**ΒΕΡΥΚΙΟΥ ΜΑΤΘΑΚΟΥΛΑ**

Επιβλέπων Καθηγητής: Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

«Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

ΟΝΟΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:

Βερυκίου Ματθακούλα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ:

«Σκλήρυνση Κατά Πλάκας: θεραπευτική προσέγγιση με βλαστικά κύτταρα»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 06 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2020

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Βιοπαθολογίας –  
Μικροβιολογίας και Υγιεινής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αγγελίδης Χαράλαμπος, Καθηγητής Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Βεζυράκη Πατρώνα, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (BBE)» με κατεύθυνση «Βλαστικά κύτταρα – Γονιδιακή – Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)» του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Βιολογίας κ. Χαράλαμπο Αγγελίδη, την Καθηγήτρια Φυσιολογίας κ. Πατρόνα Βεζυράκη και τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Βιοπαθολογίας – Μικροβιολογίας και Υγιεινής κ. Ηρακλή Σακκά, για την καθοδήγηση και την άμεση βοήθεια που μου παρείχαν κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας μου.

Ευχαριστώ, επίσης, την γιατρό μου Δρ. Βασιλική Κωσταδήμα, Διευθύντρια Νευρολογίας Ε.Σ.Υ., της Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Ι., που με ενέπνευσε για την επιλογή του θέματος. Η συμπαράσταση και η βοήθειά της ήταν ανεκτίμητης αξίας και συνέβαλαν τόσο στην εκπόνηση της εργασίας όσο και στην ηθική στήριξη που χρειαζόμουν αρκετές φορές.

Θέλω να ευχαριστήσω τον φίλο μου Θανάση Ρίζο που χωρίς εκείνον δεν θα είχα πραγματοποιήσει τίποτα απ' όλα αυτά. Όπως, και την φίλη μου Αλεξία Γκουρογιάννη για την διαρκή ηθική στήριξή της.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Μιχάλη Βακάλη, σύζυγό μου, για την προτροπή και ώθηση να συμμετάσχω στο ΜΠΣ, καθώς και για την υπομονή, κατανόηση και στήριξη που μου προσέφερε και προσφέρει.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	9
1.1. Ιστορικά στοιχεία	10
<b>2: ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ</b>	12
2.1. Περιγραφή	12
2.2. Παθοφυσιολογία	15
2.3. Αιτιολογία – Επιδημιολογία	16
2.4 Κλινική Εικόνα	20
2.4.1. ΣΚΠ και εγκυμοσύνη	26
2.5. Διάγνωση	27
2.6. Πρόγνωση – Ποιότητα ζωής	29
2.7. Θεραπεία	32
2.8. Αποκατάσταση	35
<b>3: ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ</b>	35
3.1. Ο ρόλος των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία	37
3.1.1. Αυτόλογα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (AHSC)	40
3.1.2. Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs)	41
3.1.3. Νευρικά βλαστικά κύτταρα (NSCs)	43
3.1.4. Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs)	44
3.1.5. Ανθρώπινα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα (hESC)	45
3.2. Συγκριτικά στοιχεία και προϋποθέσεις κυτταρικών θεραπειών	46
3.3. Κλινικές μελέτες	48
<b>4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	58
Περίληψη	62
Abstract	64
Βιβλιογραφία	66

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΣΚΠ: Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

MS: Multiple Sclerosis

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

MRI: Μαγνητική τομογραφία

FDA: Food and Drug Administration (Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων)

INF- β: Ιντερφερόνη βήτα

RRMS: Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά Πλάκας

SPMS: Δευτεροπαθής Προοδευτική Σκλήρυνση κατά Πλάκας

PPMS: Πρώιμη Προοδευτική Σκλήρυνση κατά Πλάκας

PRMS: Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά Πλάκας

EDSS: Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Π.Ο.Υ. (WHO): Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

MS-QoL: Multiple Sclerosis Quality of Life

AHSCs: Αυτόλογα Αιμοποιητικά Βλαστικά Κύτταρα

MSCs: Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα

OPCs: Προγονικά Κύτταρα Ολιγοδενδροκυττάρων

NSCs: Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα

iPSCs: επαγόμενα Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα

hESCs: ανθρώπινα Εμβρυϊκά Βλαστικά Κύτταρα

hiPSCs: ανθρώπινα επαγόμενα Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Κυταραβίνη, Μελφαλάνη

ATG: antithymocyte globulin



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) ή Πολλαπλή Σκλήρυνση (Multiple Sclerosis, MS) είναι μία χρόνια διαταραχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που αποτελεί τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο. Ανήκει στην κατηγορία των αυτοάνοσων νοσημάτων και αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας σε νέους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές περιοχές φλεγμονής, απομυελινωτικές πλάκες στη μυελίνη της λευκής ουσίας, που εντοπίζονται σε σημεία του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού. Αν και δεν είναι εύκολο να αποδεχθεί κάποιος ότι πάσχει από ΣΚΠ, τα περισσότερα συμπτώματα σήμερα αντιμετωπίζονται σ' ένα μεγάλο βαθμό κι έτσι είναι λιγότερο επώδυνη η «συμβίωση» με την ασθένεια. Φυσικά, σ' αυτό συμβάλλει ο Ειδικός Νευρολόγος, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον συχνό έλεγχο της εξέλιξης της νόσου, όσο και για την ακριβή ενημέρωση του ασθενούς για την πορεία της. Μ' αυτό τον τρόπο αποφεύγονται οι παρερμηνείες και οι υπερβολές που συχνά αντί να βοηθούν επιβαρύνουν την κατάσταση.

Η πάθηση για κάθε ασθενή είναι μοναδική και εκδηλώνεται διαφορετικά. Η «συμφιλίωση» μαζί της είναι μονόδρομος. Η διάγνωση της νόσου με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων δεν είναι απαραίτητα εφικτή, αφού πολλές φορές τα κλινικά ευρήματα δεν ορίζουν την νόσο. Μια σειρά από ειδικές εξετάσεις σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα καθορίζουν την επιβεβαίωση της νόσου και τη μορφή της εξέλιξης. Όλες οι θεραπευτικές επιλογές έχουν επικεντρωθεί στην επιβράδυνση του νευροεκφυλισμού και στη μείωση της φλεγμονής. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι κυτταρικές θεραπείες παρέχουν δυνητικά προστασία από φλεγμονώδεις και νευροεκφυλιστικές βλάβες (Κεκάτος, 2001, Schaeffer et al, 2015).

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά στις σημαντικότερες κλινικές δοκιμές – μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για την θεραπεία της ΣΚΠ με χρήση βλαστικών κυττάρων.

## 1.1. Ιστορικά στοιχεία

Οι πρώτες αναφορές συμπτωματολογίας συμβατής με ΣΚΠ ξεκινούν το 12<sup>ο</sup> αιώνα, φτάνοντας αργότερα στην αναγνώρισή της ως ξεχωριστή ασθένεια με ταυτοποιημένα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα στη Γαλλία και στη συνέχεια στην Αγγλία, κατά το δεύτερο μισό του 19ου αιώνα. Ο Jean Cruveilhier, Γάλλος καθηγητής της Παθολογικής ανατομίας και ο Robert Carswell Βρετανός καθηγητής Παθολογίας, περιέγραψαν αρχικά τη νόσο στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα, χωρίς ωστόσο να την ορίσουν (Flamm, 1973).

Το 1868 ο Γάλλος νευρολόγος Jean -Martin Charcot (1825-1893) (Εικόνα 1), ονόμασε τη νόσο «sclérose en plaques» περιγράφοντας τα τρία κύρια κλινικά σημεία της που σήμερα είναι γνωστά ως «τριάδα του Charcot»:

- δυσαρθρία,
- αταξία
- τρόμος



*Εικόνα 1. Jean-Martin Charcot (1825–1893). Courtesy of the US National Library of Medicine (Kumar et al, 2011).*

Περιέγραψε επίσης ασθενείς με μια σειρά νευρολογικών συμπτωμάτων, μεταξύ των οποίων γνωστικές διαταραχές που αφορούσαν κυρίως στην εξασθένηση της μνήμης και στη βραδεία ανταπόκριση στην επεξεργασία πληροφοριών, καθώς και διαταραχές του λόγου, νυσταγμό και παθολογοανατομικές βλάβες, που είχε προηγουμένως περιγράψει και ο Ελβετός παθολόγος Georg Edward Rindfleisch στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα (McDonald, 1993, Clanet, 2008, Murray, 2009, Kumar et al, 2011, Berhouma et al, 2013).

Ως ιστορικά παραδείγματα ασθενών, αξιοσημείωτη είναι η περίπτωση της Ισλανδής Halldora η οποία παρέλυσε και έχασε την όρασή της βαθμιαία κατά τη διάρκεια μιας πενταετίας (1193-1198). Η συμπτωματολογία, συμβατή με πολλαπλή σκλήρυνση παρατηρήθηκε και σε άλλους Σκανδιναβούς, εγείροντας ερωτήματα για πιθανή γενετική προδιάθεση (“Viking gene”) (Holmøy, 2006).

Η πρώτη αναγνωρισμένη ιατρική περιγραφή της ΣΚΠ αφορά σε έναν 23χρονο άνδρα ο οποίος εισήχθη σε νοσοκομείο το 1840, εξαιτίας προοδευτικής παράλυσης των άκρων του κατά τη διάρκεια έξι μηνών, συνοδευόμενη από διαταραχές της όρασης και δυσαρθρία.

Ο εγγονός του Βασιλιά Γεωργίου Γ' στο ημερολόγιό του περιγράφει την ασθένειά του με μια σειρά συμπτωμάτων διάρκειας 25 ετών περίπου, που περιλάμβαναν οπτική νευρίτιδα, προοδευτική αδυναμία, αιμωδίες, δυσκολία στη βάδιση, ακράτεια και κατάθλιψη, ενώ ο χρονικογράφος Bruce Frederick Cummings (1889-1919) καταγράφει στο ημερολόγιό του, τη δυσκολία του στην ομιλία σε συνδυασμό με κινητική δυσχέρεια της δεξιάς πλευράς του, κάνοντας με αυτό τον τρόπο μια μικρή αναφορά στην καθημερινή πάλη συμβίωσης με την νόσο (Compston, 1988, Lassmann, 2005, Lehmann et al, 2018).

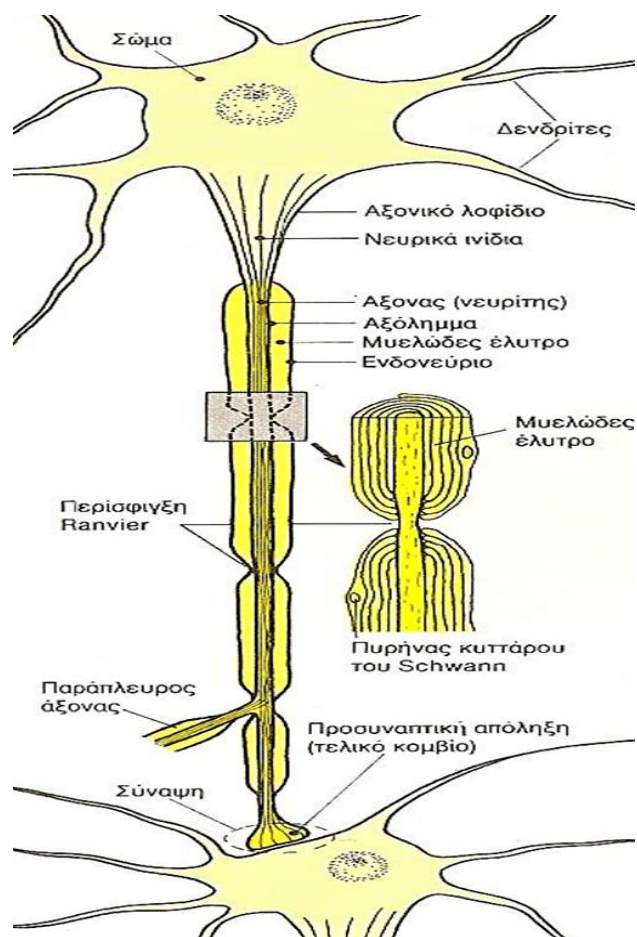
Το 1913 τέθηκε σε εφαρμογή διαγνωστικά η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για την αναζήτηση ειδικών αντισωμάτων, ενώ τόσο ο μαγνητικός συντονισμός όσο και η μαγνητική τομογραφία στη δεκαετία του '80 σηματοδοτούν μια νέα εποχή στη διάγνωση της νόσου.

Τέλος, το 1993 στην Ευρώπη εγκρίνεται από τον Οργανισμό Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) η χορήγηση Ιντερφερόνης- β (INF-β) ως το πρώτο φάρμακο για την αντιμετώπιση των εξάρσεων (Pearce, 2005, Reich et al, 2018).

## 2. ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

### 2.1. Περιγραφή

Η ΣΚΠ είναι μία χρόνια απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή καταστροφή της μυελίνης ουσίας, του λιποπρωτεϊνικού περιβλήματος του νευράξονα (Dobson and Giannopoli, 2019). Ο νευράξονας ή νευρίτης, αποτελεί τη λεπτότερη και μακρά αποφυάδα του νευρικού κυττάρου που ο ρόλος του αφορά στην απαγωγή των διεγέρσεων. Τα νευρικά κύτταρα αποτελούν τη βασική δομική μονάδα των νευρώνων και αποτελούν το κύριο συστατικό της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Έτσι οι νευρώνες που μαζί με τη νευρογλοία συνιστούν το νευρικό ιστό, χρησιμεύουν για την πρόσληψη, αγωγή και μεταβίβαση των διεγέρσεων (Σάββας, 1989) (Εικόνα 2).

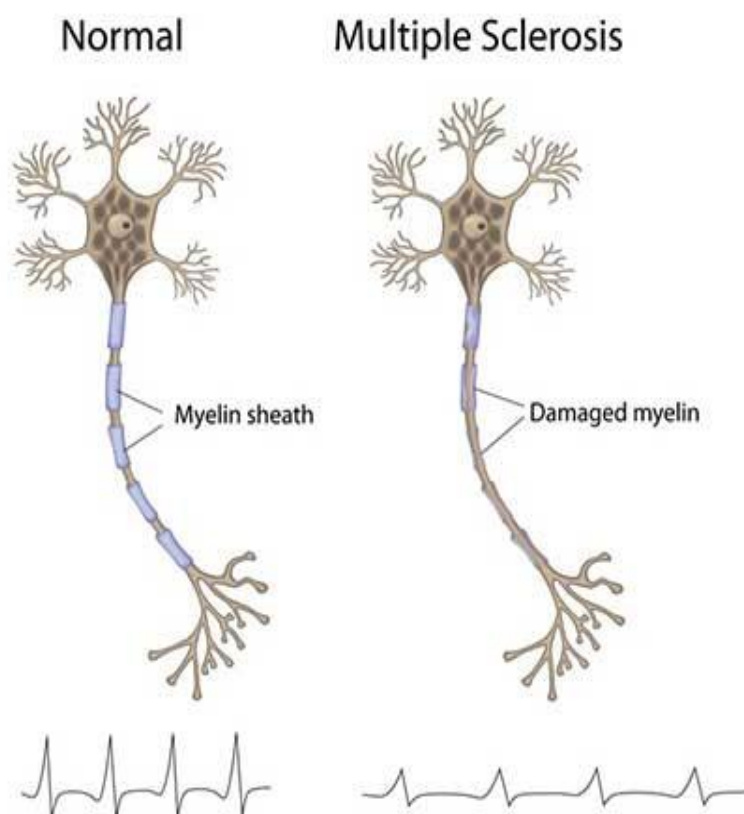


Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση νευρώνα (Despououlos and Silbernagl, 2003).

Κατά μήκος των νευραξόνων που περιβάλλονται από μυελίνη υπάρχουν κενά διαστήματα, οι περισφύξεις Ranvier. Πρόκειται για ισομήκη διαστήματα που επιτρέπουν την ταχεία μετάδοση μιας νευρικής ώσης.

Η καταστροφή της μυελίνης σε συνδυασμό με τη διαταραχή στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων, δημιουργεί διάσπαρτες αλλοιώσεις ποικίλου μεγέθους με την μορφή πλακών στη λευκή ουσία του ΚΝΣ, που συνήθως εντοπίζονται σε περιοχές της χοριοειδούς μήνιγγας, στην περικοιλιακή χώρα, στην παρεγκεφαλίδα, στο στέλεχος και στο νωτιαίο μυελό, που συνιστούν την κλινική οντότητα της ΣΚΠ (Εικόνα 3).

Σε ελαφρά μορφή της νόσου παρατηρούνται κάποιου βαθμού δυσκολίες στις κινήσεις ή στην όραση, ενώ σε βαρύτερες μορφές εμφανίζεται αναπηρία ποικίλης βαρύτητας (Catala and Kubis, 2013, Karussis, 2014).



**Εικόνα 3.** Σχηματική απεικόνιση διαταραχής της μυελίνης στην ΣΚΠ (Multiple Sclerosis Association of America, MSAA).

Η ΣΚΠ είναι νόσος της νεαρής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Στα πρώιμα στάδια της νόσου η ανάρρωση από τα συμπτώματα είναι σχεδόν πλήρης, σταδιακά όμως οι εξάρσεις αθροιστικά εμφανίζουν ποικίλης βαρύτητας και διαβάθμισης αναπηρία. Πολλές φορές η περίοδος ύφεσης σ'

έναν ασθενή μπορεί να έχει διάρκεια πάνω από δύο χρόνια. Η ζωή του ασθενή επηρεάζεται από μια σωρεία παραμέτρων που είτε σχετίζονται με την ίδια τη νόσο, δηλαδή όσον αφορά τις υποτροπές, την νοσηλεία του ασθενή, τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, είτε με την ψυχολογία του ασθενή, η οποία συμβάλλει κατά ένα μεγάλο βαθμό στην εξέλιξη της νόσου.

Η ΣΚΠ παρουσιάζεται για κάθε ασθενή με ξεχωριστή μορφή, ωστόσο ανάλογα με την βαρύτητά της διακρίνονται τέσσερις κύριοι τύποι της νόσου (Σχήμα 1):

➤ Υποτροπιάζουσα – Διαλείπουσα ΣΚΠ (RRMS):

Είναι η επικρατέστερη στο 85% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από συχνές υφέσεις και εξάρσεις.

➤ Δευτεροπαθής – Προοδευτική ΣΚΠ (SPMS):

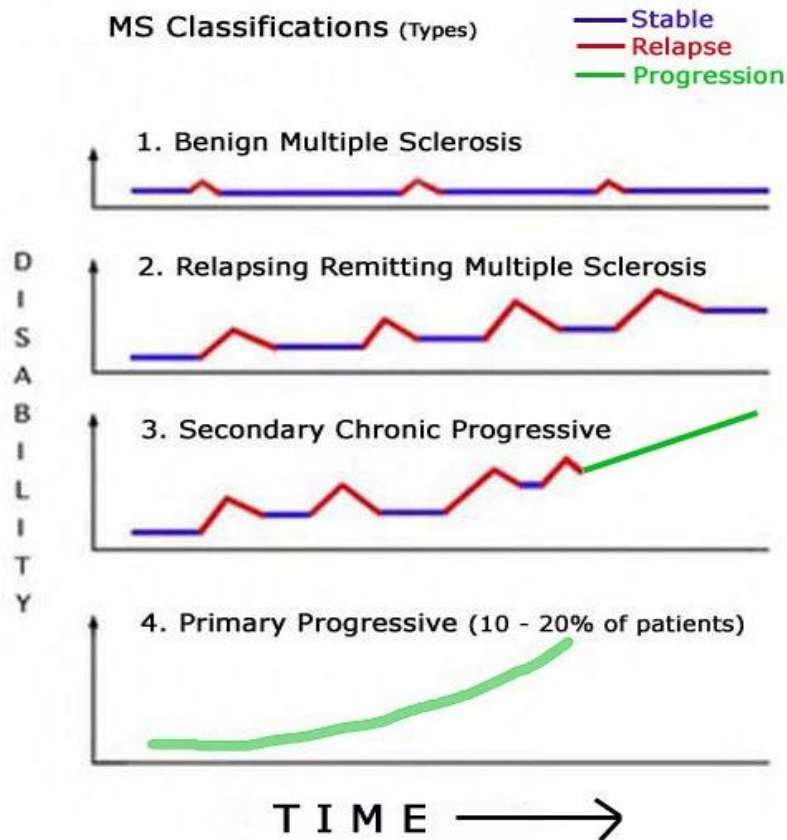
Εμφανίζεται ως συνέχεια της υποτροπιάζουσας – διαλείπουσας ΣΚΠ. Χαρακτηρίζεται από την αρχική υποτροπή, μαζί με βαθμιαίες νευρολογικές αλλοιώσεις.

➤ Πρώιμη Προοδευτική ΣΚΠ (PPMS):

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν αυτή τη μορφή από την αρχή με σταθερά μικρή αλλά συνεχή έκπτωση των νευρολογικών λειτουργιών, με περιστασιακή εμφάνιση ή και απουσία υφέσεων και υποτροπών.

➤ Προοδευτική Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (PRMS):

Εμφανίζεται σε πολύ λίγους ασθενείς. Η νόσος εκδηλώνεται με μια συνεχή έκπτωση των λειτουργιών από τις εξάρσεις και μετά οδηγείται σε ραγδαία επιδείνωση (Λογοθέτης, 1988, Warren et al, 2001, WHO, 2008).

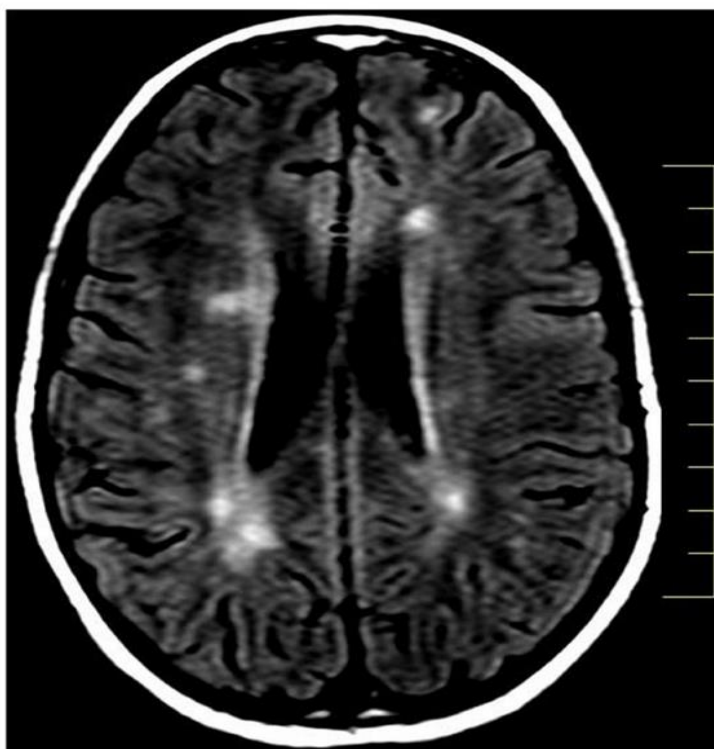


*Σχήμα 1. Γραφική αναπαράσταση των 4 τύπων της ΣΚΠ (Ireland Multiple Sclerosis).*

## 2.2. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της ΣΚΠ βασίζεται στην παρουσία ανοσολογικής απόκρισης ενάντια στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη και το οπτικό νεύρο. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στην περιφέρεια αντιδρούν σ' ένα αντιγόνο του ΚΝΣ, το οποίο επιτρέπει στα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα να μετακινηθούν μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ ξεκινώντας μια άνοση απάντηση. Οι βλάβες στοχεύουν στα ολιγοδεντροκύτταρα και στους άξονες προκαλώντας βλάβες στη μυελίνη, με καταστροφή μέσω αντισωμάτων και συμπληρώματος και με μυελινοτοξικές κυτταροκίνες (Λογοθέτης, 1988). Πέρα από την απομυελίνωση, η βλάβη στους άξονες είναι συχνή, συνδέοντάς την με μόνιμη αναπηρία. Σε πρόσφατες πλάκες υπάρχει οίδημα και φαγοκυτταρική διήθηση, ενώ σε παλιές προέχει η αύξηση της νευρογλοίας. Χαρακτηριστική είναι η δευτεροπαθής απομυελίνωση των αισθητικών και κινητικών ινών.

Στη μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει αποδειχθεί ότι η σκιαγραφούμενη απεικόνιση παλιών και νέων πλακών παρουσιάζεται και σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν κλινικά εμφανείς υποτροπές. Οι πλάκες στην MRI χαρακτηρίζονται από μικρές φαιόχρωμες περιγεγραμμένες περιοχές στην λευκή ουσία. Συνήθως εμφανίζονται περικοιλιακά στα ημισφαίρια, γύρω από τον υδραγωγό και την 4<sup>η</sup> κοιλία, στην παρεγκεφαλίδα, στο νωτιαίο μυελό και στα οπτικά νεύρα (Λογοθέτης, 1988, Lemcke, et al, 2014) (Εικόνα 4).



*Εικόνα 4. Απεικόνιση πλακών σε MRI ασθενούς με ΣΚΠ (Albuquerque et al, 2012).*

### **2.3. Αιτιολογία – Επιδημιολογία**

Η ΣΚΠ είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης νευρολογική νόσος σε νέους ενήλικες. Η αιτία της νόσου παραμένει ασαφής αν και έχουν διατυπωθεί δύο θεωρίες που αφορούν στην παθογένεια.

Η πρώτη σχετίζεται με την εμφάνιση λοιμώξεων από ιούς (π.χ. Epstein Barr) με μεγάλο χρόνο επώασης σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς και άλλους παράγοντες (π.χ. έλλειψη βιταμινών, κάπνισμα). Έτσι, ανεπάρκεια στην ειδική για αντιγόνα ανοσοαπάντηση από Τ-κύτταρα αλλά και ανεπάρκειες Β-κυττάρων που μπορούν να



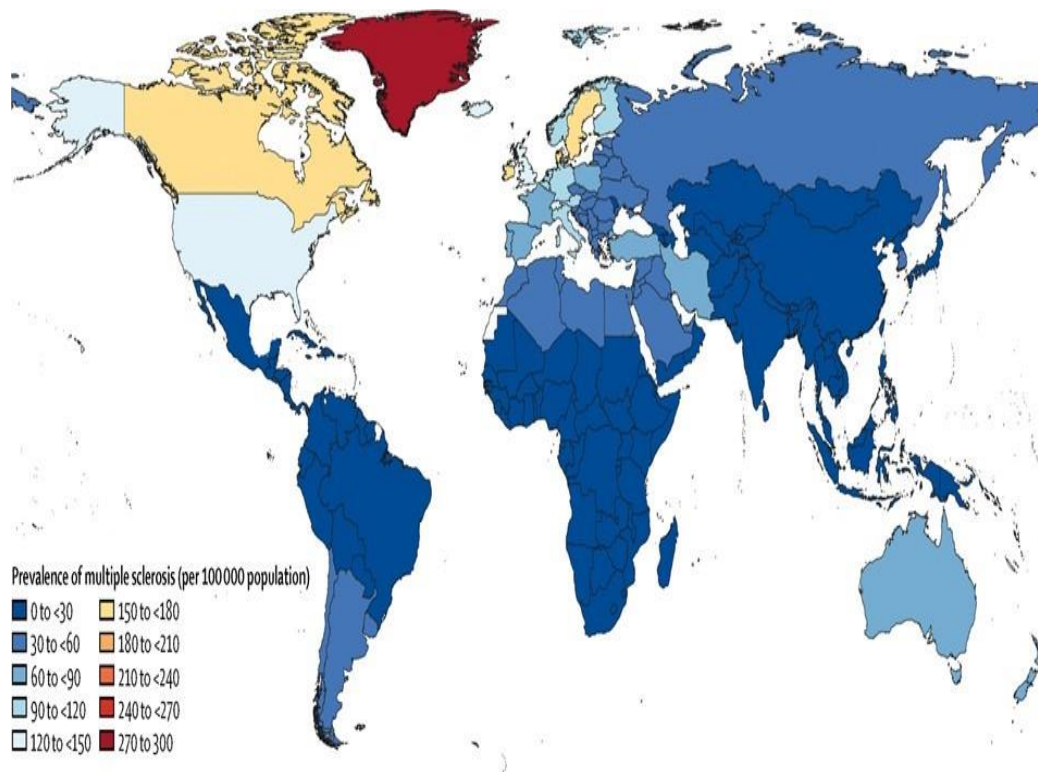
οδηγήσουν σε αδυναμία παραγωγής αντισωμάτων, σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς και μη ειδικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. στρες, διατροφή) μπορεί να ενεργοποιήσει μια αυτοάνοση προσβολή της μυελίνης, συνοδευόμενη από νόσο (Robert, et al, 2011).

Η δεύτερη θεωρία στηρίζεται σε πιθανή γενετική προδιάθεση. Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν θεωρείται κληρονομική ασθένεια, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι μία σειρά γενετικών παραμέτρων αυξάνει τον κίνδυνο. Συγκεκριμένα γονίδια που έχουν συνδεθεί με την πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν κυρίως τα γονίδια HLA-DR2 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II.

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, η μελέτη σε μοριακό επίπεδο έχει πλέον επιβεβαιώσει τη συμμετοχή των HLA class II απλοτύπων DRB1\*15:01–DQA1\*01:02–DQB1\*06:02 με την πολλαπλή σκλήρυνση σε ποσοστό που αντιστοιχεί στο 20 έως 60% της γενετικής προδιάθεσης (Dyment, et al, 2004, Baranzini, 2011, Philip, 2012, Muñoz-Culla, et al, 2013).

Το 2016 υπήρξαν συνολικά 2.221.188 περιπτώσεις ΣΚΠ παγκοσμίως, αριθμός που αντιστοιχούσε σε αύξηση 10,4% από το 1990. Η εμφάνιση της νόσου συναντάται κυρίως κατά την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζει τη νόσο πριν την ηλικία των 15 και μετά τα 60 έτη (Wallin, et al, 2019).

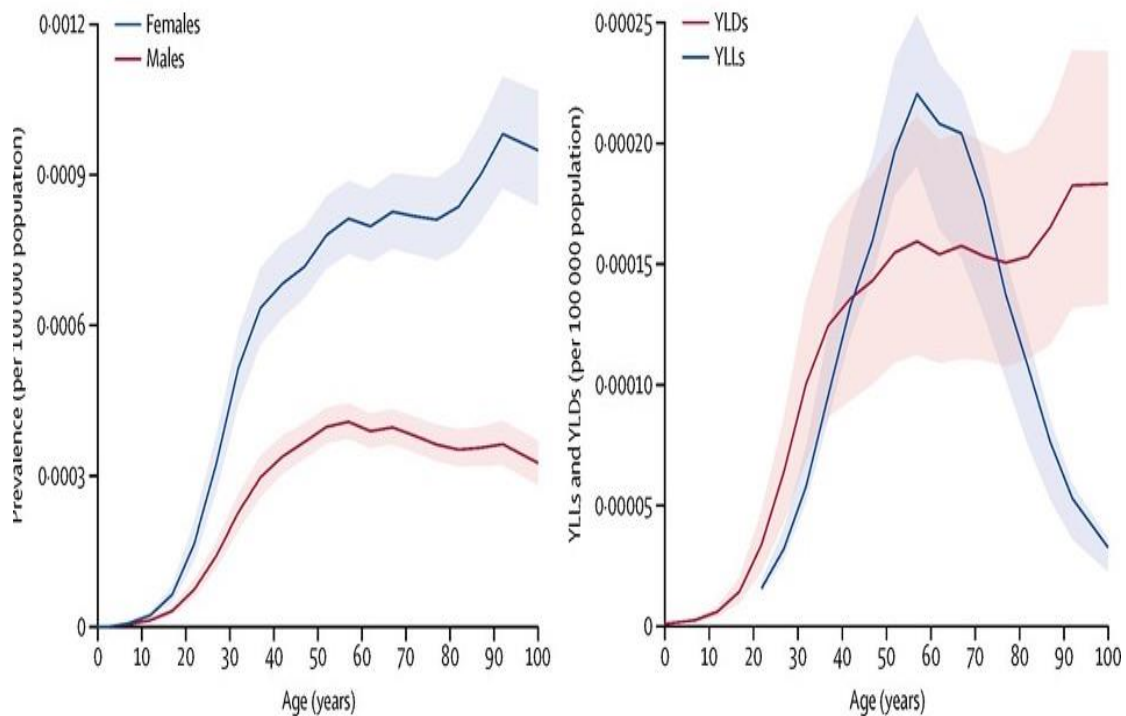
Η συχνότητα της ΣΚΠ είναι υψηλότερη στους λευκούς πληθυσμούς, ειδικά σε αυτούς με βορειοευρωπαϊκή ή σκανδιναβική καταγωγή, στη Βόρεια Αμερική, Νότια Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία (50-100 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού) ενώ φαίνεται πως αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους τόσο προς το βόρειο όσο και προς το νότιο ημισφαίριο. Στην Ασία, Αφρική και Νότια Αμερική ο κίνδυνος είναι χαμηλός (5-20 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού) και ενδιάμεσος στις χώρες της Νότιας Ευρώπης (Goodin, 2014) (Εικόνα 5).



*Εικόνα 5. Επιπολασμός της ΣΚΠ στον παγκόσμιο πληθυσμό κατά το 2016.*

Στοιχεία δείχνουν ότι η μετανάστευση μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ. Η μετανάστευση από μια περιοχή υψηλού κινδύνου σε περιοχή χαμηλού κινδύνου πριν την ηλικία των 15 χρόνων φαίνεται πως μειώνει την επίπτωση νόσησης (Kurtzke, 2013, Lemcke, et al, 2014).

Η νοσηρότητα στις γυναίκες διπλασιάστηκε σε σχέση με τους άντρες το δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Από την εφηβεία και μετά, οι καμπύλες επιπολασμού αρχίζουν να αποκλίνουν μεταξύ των δύο φύλων, κάτι που συνεχίζεται και μετά τα 60 έτη ζωής, μολονότι τότε παρατηρείται μια μικρή μείωση στον επιπολασμό στους άντρες (Σχήμα 2) (Wallin, et al, 2012, Wallin et al, 2019).



**Σχήμα 2.** Ο επιπολασμός της πολλαπλής σκλήρυνσης με βάση την ηλικία το 2016, κατά ηλικία και φύλο, καθώς και συνολική έκβαση της νόσου με βάση τα ποσοστά θνητότητας και αναπηρίας σε κάθε φύλο (Wallin et al,2019).

Οι περιβαλλοντικές αλλαγές και η γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής φαίνεται πως συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

Πιθανοί παράγοντες που επιβαρύνουν τον οργανισμό είναι:

- η αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας
- το κάπνισμα
- η αλλαγή στην διαδικασία του θηλασμού
- οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες
- τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D
- οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου (Belbasis, et al, 2015, Degelman, et al ,2017, Esposito, et al, 2018, Langer-Gould, et al, 2018).

## 2.4. Κλινική Εικόνα

Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες 15-35 ετών. Χαρακτηριστικό γνώρισμα η πορεία της νόσου με εξάρσεις και υφέσεις. Στις εξάρσεις τα συμπτώματα είτε εμφανίζονται ως αποτέλεσμα μιας ώσης, είτε έχουν μια προοδευτική εξελικτική πορεία επιδείνωσης. Κάθε ώση προκαλείται μετά από μια νέα εστία απομυελίνωσης ή μετά από επαγρύπνηση μιας ήδη υπάρχουσας. Η διάρκεια των συμπτωμάτων σε κάθε έξαρση μπορεί να είναι από λίγες ώρες ή ημέρες και μένει σταθερή για ημέρες ή και εβδομάδες, ή και περισσότερο. Σε αυτό το διάστημα το νευρικό σύστημα ενεργοποιεί αντιροπιστικούς μηχανισμούς με στόχο την επιδιόρθωση της βλάβης στη μυελίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επανέλθει ο οργανισμός πλήρως ή μερικώς μετά από λίγες εβδομάδες ή και μήνες.

Για να χαρακτηριστεί ένα σύμπτωμα αποτέλεσμα μιας ώσης που θα αποδοθεί στην ΣΚΠ θα πρέπει να πληροί δύο βασικές προϋποθέσεις:

- Η συμπτωματολογία να είναι συνεχής και διάρκειας τουλάχιστον ενός 24ώρου.
- Να μην συνυπάρχει πυρετός ή λοίμωξη.

Έτσι, μπορεί να αποφευχθεί ο συνδυασμός παροδικών συμπτωμάτων με την ΣΚΠ, που κατά διαστήματα μπορεί να παρουσιάζονται χωρίς όμως να είναι απόρροια κάποιας βλάβης στη μυελίνη, και κατ' επέκταση να σχετίζονται με την ΣΚΠ. Μεταξύ των εξάρσεων, οι υφέσεις μπορεί να διαρκούν εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια. Με το πέρασμα των χρόνων τα αποτελέσματα των εξάρσεων συσσωρεύονται έχοντας μια φθίνουσα πορεία. Η αξιολόγηση της νευρολογικής ανεπάρκειας στη ΣΚΠ εκφράζεται με την Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) (Kurtzke,1983) (Πίνακας 1).

*Πίνακας 1. Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας του Kurtzke (EDSS)*

<b>0</b>	Μη παθολογικά ευρήματα στη νευρολογική εξέταση
<b>1.0</b>	Δεν υπάρχει αναπηρία, ελάχιστες ενδείξεις σε ένα λειτουργικό σύστημα
<b>1.5</b>	Δεν υπάρχει αναπηρία, ελάχιστες ενδείξεις σε περισσότερα από ένα λειτουργικά συστήματα
<b>2.0</b>	Ελάχιστη αναπηρία σε ένα λειτουργικό σύστημα
<b>2.5</b>	Ελάχιστη αναπηρία σε δύο λειτουργικά συστήματα

<b>3.0</b>	Μέτρια αναπηρία σε ένα λειτουργικό σύστημα ή ήπια αναπηρία σε τρία ή τέσσερα λειτουργικά συστήματα του ασθενή, αν και είναι πλήρως περιπατητικός
<b>3.5</b>	Πλήρως περιπατητικός αλλά με μέτρια αναπηρία σε τρία ή τέσσερα λειτουργικά συστήματα
<b>4.0</b>	Πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια, αυτοδύναμος, μέχρι και περίπου 12 ώρες την ημέρα παρά την σχετικά σοβαρή αναπηρία. Μπορεί να περπατήσει χωρίς βοήθεια ή να ξεκουραστεί περίπου 500 μέτρα
<b>4.5</b>	Πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια, μέχρι και κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, ικανός να εργάζεται μια ολόκληρη μέρα, μπορεί διαφορετικά να έχει κάποιο περιορισμό της πλήρους δραστηριότητας ή να απαιτεί ελάχιστη βοήθεια, που χαρακτηρίζεται από σχετικά σοβαρή αναπηρία. Μπορεί να περπατήσει χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 300 μέτρα
<b>5.0</b>	Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 200 μέτρα. Αναπηρία αρκετά σοβαρή ώστε να αποκλείει την πλήρη καθημερινή δραστηριότητα
<b>5.5</b>	Περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 100 μέτρα. Αναπηρία αρκετά σοβαρή ώστε να αποκλείει τις πλήρεις καθημερινές δραστηριότητες
<b>6.0</b>	Διακεκομμένη ή μονόπλευρη συνεχής βοήθεια που απαιτείται για να περπατήσει περίπου 100 μέτρα με ή χωρίς ανάπαυση
<b>6.5</b>	Συνεχής διμερής βοήθεια (π.χ. παπούτσια, πατερίτσες) που απαιτούνται για να περπατήσει περίπου 20 μέτρα χωρίς ανάπαυση
<b>7.0</b>	Δεν μπορεί να περπατήσει πέρα από περίπου 5 μέτρα ακόμη και με βοήθεια. Ουσιαστικά περιορίζεται σε αναπηρική καρέκλα. Τροχοί σε κανονική αναπηρική καρέκλα και μόνοι μεταφορές. Ενεργεί στην αναπηρική καρέκλα περίπου 12 ώρες την ημέρα
<b>7.5</b>	Δεν είναι δυνατή η πραγματοποίηση περισσότερων από μερικά βήματα. Περιορίζεται στην αναπηρική καρέκλα. Μπορεί να χρειαστεί βοήθεια για μεταφορά. Μπορεί να απαιτήσει μηχανοκίνητη αναπηρική καρέκλα
<b>8.0</b>	Δεν είναι σε θέση να περπατήσει καθόλου, ουσιαστικά περιορίζεται στο κρεβάτι, στην καρέκλα ή στην αναπηρική πολυθρόνα, αλλά μπορεί να είναι έξω από το κρεβάτι κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Διατηρεί πολλές λειτουργίες αυτοσυντήρησης

<b>8.5</b>	Ουσιαστικά περιορίζεται στο κρεβάτι κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, διατηρεί μόνο ορισμένες λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης
<b>9.0</b>	Ανήμπορος ασθενής στο κρεβάτι. Μπορεί να επικοινωνήσει και να φάει
<b>9.5</b>	Εντελώς ανήμπορος ασθενής στο κρεβάτι. Δεν είναι σε θέση να επικοινωνεί αποτελεσματικά ή να τρέφεται
<b>10</b>	Θάνατος λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας

Από τα συμπτώματα τα πιο συχνά είναι τα αισθητικά, γεγονός που συχνά δυσχεραίνει την συνολική αξιολόγηση του περιστατικού και θέτει θέματα διαφορετικής διάγνωσης.

- Υπαισθησία και παραισθησία συναντώνται στο 80-90% των ασθενών στα άκρα, στο πρόσωπο, στον κορμό και συνδυαστικά (Lemcke, et al, 2014).
- Το σημείο Lhermitte ως αίσθημα διέλευσης ρεύματος κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης ή των άκρων σε κάμψη της κεφαλής. Το σύμπτωμα αυτό εμφανίζεται στο 30-40% των ασθενών. Είναι σταθερό και ενδεικτικό παρουσίας βλαβών στο νωτιαίο μυελό της αυχενικής μοίρας (Λογοθέτης, 1988).
- Οι οπτικές διαταραχές σχετίζονται είτε με την οπτική οξύτητα, είτε με τις οφθαλμικές κινήσεις. Εμφανίζονται στα 2/3 των ασθενών κάποια στιγμή. Η οπτική νευρίτιδα προσβάλλει περίπου το 20% των σθενών. Η πρώτη MRI συνήθως δεν είναι διαγνωστική κάτι που επιτυγχάνεται στο 20% των περιπτώσεων εντός της πενταετίας.
  - Η οπτική νευρίτιδα αποτελεί ένα από τα συμπτώματα έναρξης της νόσου. Οφείλεται στην παρουσία φλεγμονής στο οπτικό νεύρο. Ο ασθενής εμφανίζει θάμβος της όρασης και διαρκώς επιδεινούμενη πτώση της οπτικής οξύτητας που μπορεί να συνοδεύεται και από πόνο κατά τις οφθαλμικές κινήσεις. Η αντίληψη των χρωμάτων φαίνεται «ξεθωριασμένη». Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ασθενής παρατηρεί και μαύρα – σκοτεινά σημεία στο οπτικό πεδίο που διαρκούν ώρες έως και μήνες. Στην περίπτωση της ΣΚΠ η οπτική νευρίτιδα συνήθως αποκαθίσταται.

- Η διπλωπία είναι επίσης σύνηθες σύμπτωμα. Ο ασθενής αντιλαμβάνεται δύο ίδια είδωλα που είτε είναι το ένα πάνω στο άλλο είτε στο πλάι. Προέρχεται από αδυναμία (πάρεση) ή πλήρη παράλυση ενός από τους μύες που κινούν τους οφθαλμούς. Η συνεργασία των μυών που κινούν τα μάτια δεν είναι ταυτόχρονη με αποτέλεσμα την εμφάνιση διπλού ειδώλου (Piescu, et al, 2017).
  - Ο ασθενής εμφανίζει νυσταγμό, κατά τον οποίο συμβαίνουν ακούσιες κινήσεις των οφθαλμών.
  - Χαρακτηριστική οπτική διαταραχή της ΣΚΠ είναι η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία κατά την οποία παρουσιάζονται βλάβες στην Μέση Επιμήκη Δεσμίδα (MLF) που πορεύεται στο πρόσθιο τοίχωμα του υδραγωγού του Sylvius και συνδέει τους πυρήνες των οφθαλμικών νεύρων στο στέλεχος του εγκεφάλου. Ο ασθενής είτε δεν αντιλαμβάνεται είτε αναφέρει παροδική διπλωπία ή θολή όραση κατά την στροφή του βλέμματος (Λογοθέτης, 1988, Lemcke, et al, 2014, Fernández et al, 2020).
- Οι κινητικές διαταραχές αποτελούν σημειολογία της βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα.
- Η σπαστικότητα ως σύμπτωμα κινητικής βλάβης, χαρακτηρίζεται από μυϊκή δυσκαμψία, μείωση ελέγχου και λειτουργικότητας των μυών. Συχνά συνδυάζεται με επαναλαμβανόμενες μυϊκές συσπάσεις του ποδιού, μικρής διάρκειας και αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά.
  - Ο τρόμος στα χέρια υποδεικνύει βλάβες στην παρεγκεφαλίδα, όπου συνδυαστικά με άλλα σημεία βλάβης στην παρεγκεφαλίδα, αποτελούν την λεγόμενη «παρεγκεφαλιδική αταξία».
  - Η παρεγκεφαλιδική αταξία επηρεάζει τη βάδιση, την ομιλία, τις κινήσεις των ματιών, την κίνηση των άκρων. Το χέρι δεν ακολουθεί την πορεία της κίνησης που ορίζει ο ασθενής.
  - Διαταραχές στην βάδιση παρατηρούνται στο 40% περίπου των περιπτώσεων με ΣΚΠ. Σπαστική βάδιση εμφανίζεται στα κάτω άκρα και παρουσία αδυναμίας με αποτέλεσμα την μείωση της ταχύτητας και συρόμενο βηματισμό. Η αταξική βάδιση χαρακτηρίζεται από αστάθεια, ενώ η σπαστικο - αταξική βάδιση είναι συνδυαστική διαταραχή των δυο προηγούμενων (Fernández, et al, 2020).

- Ο πόνος είναι συχνός στην ΣΚΠ, με συχνότερη μορφή τον νευροπαθητικό πόνο, με χαρακτήρα «τρυπήματος», αίσθημα καύσου, αιμωδίας, κνησμού ή βύθιου πόνου (δυσαισθησία). Συχνά εμφανίζεται και νευραλγία τριδύμου, η οποία εκδηλώνεται με παροξυσμούς πόνου στην περιοχή του προσώπου (στην ίδια πλευρά) ή στο κρανίο, σε ποσοστό 2-6% των ασθενών. Ανάλογα με την εντόπιση, κάποιοι συνήθεις παράγοντες φαίνεται να επιδεινώνουν την κατάσταση του πόνου όπως: η αφή του προσώπου, το βούρτσισμα των δοντιών, η μάσηση ή κατάποση της τροφής, το ξύρισμα, η αίσθηση από ένα ελαφρύ αεράκι στο πρόσωπο (Yadav, et al, 2017).
- Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι ένα πρόβλημα και για τα δύο φύλα. Οι άντρες μπορεί να εμφανίσουν στυτική δυσλειτουργία, υπαισθησία στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, δυσκολία στην εκπερμάτιση, ενώ οι γυναίκες ξηρότητα κόλπου και ελαττωμένη σεξουαλική διάθεση.
- Οι γνωστικές διαταραχές αφορούν στο 40 - 70% των περιπτώσεων. Μπορεί να κυμαίνονται από μικρού βαθμού προσβολή, όπως η περιστασιακή δυσκολία στην εύρεση λέξεων, δυσκολίες στην συγκέντρωση, την προσοχή, τη μνήμη, έως και μεγάλου βαθμού όπου ο ασθενής χρήζει συνεχούς προσοχής από άλλο άτομο ακόμα και σε 24ωρη βάση.
- Από την ψυχική σφαίρα μπορεί να εμφανισθεί διπολική διαταραχή, ψευδαισθήσεις ή και ανοϊκά φαινόμενα. Η κατάθλιψη συναντάται στο 30-40% των ασθενών με ΣΚΠ, είτε λόγω αλλοιώσεων σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τα συναισθήματα, είτε προκαλούμενη ως απόρροια της λήψης φαρμάκων όπως η κορτιζόνη ή οι ιντερφερόνες, αλλά και της αλλαγής στον τρόπο ζωής εξαιτίας της πάθησης.
- Στο 75% των ασθενών εμφανίζεται κόπωση. Επιφέρει ψυχική και σωματική εξάντληση, προκαλώντας επιπτώσεις τόσο στην επαγγελματική όσο και στην προσωπική ζωή του ασθενή. Η κόπωση επιδεινώνεται σε υψηλά ποσοστά θερμοκρασίας και υγρασίας. Μπορεί να εμφανιστεί μετά από μια όση και να παραμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα. Η αίσθηση της κόπωσης μπορεί να γίνεται αντιληπτή στον ασθενή από τη στιγμή που ξυπνά ακόμα και μετά από επαρκή ύπνο, χειροτερεύοντας τις απογευματινές ώρες.



- Διαταραχές από το αυτόνομο είναι σπάνιες κατά την έναρξη και αφορούν περίπου στο 5% των ασθενών, αλλά στην πορεία της νόσου συναντώνται στο 80-90% των ασθενών. Πιο συχνά εμφανίζεται συχνουρία και έπειξη προς ούρηση, νυκτουρία, ακράτεια ούρων, δυσκολία στην έναρξη ούρησης ή ατελή κένωση της κύστης. Οι διαταραχές λειτουργίας του εντέρου περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, τεινεσμό και ακράτεια (Fernández, et al, 2020).
- Το φαινόμενο Uhthoff είναι σύνηθες στα άτομα με ΣΚΠ. Είναι η προσωρινή επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων (κόπωση, οπτικές διαταραχές). Συνήθως διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες και προκαλείται λόγω αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος του ασθενή. Παρατηρείται συνήθως μετά από ένα ζεστό μπάνιο, έντονη σωματική δραστηριότητα, πυρετό, τις ζεστές καλοκαιρινές ημέρες και ιδίως στον καύσωνα (Panginikkod and Rukmangadachar, 2020).
- Στα λιγότερο συχνά συμπτώματα της ΣΚΠ ανήκουν οι επιληπτικές κρίσεις, η δυστονία, ο ίλιγγος και η αφασία.

Υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 75% των ασθενών παρουσιάζουν έναν συνδυασμό σπαστικοαταξικών συμπτωμάτων, διαταραχές από την κύστη και οπτική ατροφία. Με βάση την επέκταση της βλάβης προκύπτουν τρεις μορφές:

(1) γενικευμένη μορφή (με διαταραχές οπτικού νεύρου, στελέχους, παρεγκεφαλίδα και νωτιαίου μυελού),

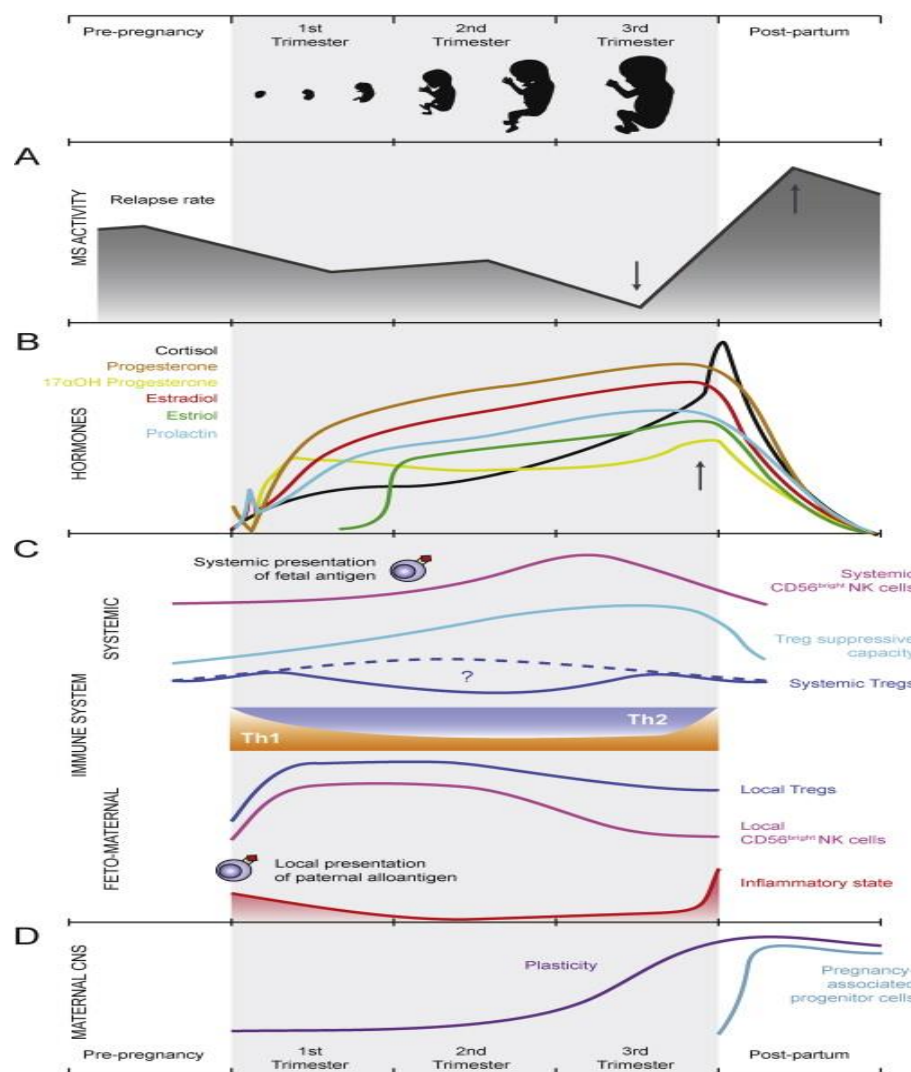
(2) νωτιαία μορφή (με σπαστικοαταξικό βάδισμα και ορθοκυστικές διαταραχές) και

(3) παρεγκεφαλιδική μορφή (με κεντρική εκδήλωση την αταξία).

Είναι γεγονός ότι συχνά περνούν αρκετά χρόνια από το πρώτο σύμπτωμα μέχρι να γίνει η διάγνωση της νόσου. Αυτό οφείλεται στο ότι τα πρώτα συμπτώματα συχνά δεν αξιολογούνται επαρκώς και υποεκτιμώνται, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι και άλλες παθήσεις έχουν ορισμένα κοινά συμπτώματα με την ΣΚΠ (Λογοθέτης, 1988, Lemcke, et al, 2014, Wallin et al, 2019).

### 2.4.1. ΣΚΠ και εγκυμοσύνη

Μέχρι τη δεκαετία του '50 επικρατούσε η άποψη ότι η εγκυμοσύνη επιδεινώνει την ΣΚΠ, γι' αυτό και οι ιατροί συνιστούσαν την αποφυγή εγκυμοσύνης στις γυναίκες που νοσούσαν. Νεότερες μελέτες όμως απέδειξαν το αντίθετο. Η χορήγηση προγεστερόνης και τεστοστερόνης τόσο *in vitro*, αλλά και σε ζωικά μοντέλα της ΣΚΠ φαίνεται να προκαλούν απάντηση τύπου Th2 κυτταροκινών. Όμως και η χορήγηση οιστριόλης βελτιώνει την κλινική έκβαση της νόσου τόσο πειραματικά όσο και σε πιλοτικές μελέτες με τη συμμετοχή γυναικών με ΣΚΠ (Patas, et al, 2013) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Η επίδραση της εγκυμοσύνης στην ενδοκρινική ανοσορύθμιση, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στο ΚΝΣ σε σχέση με την ΣΚΠ (Patas, et al, 2013).

Η ΣΚΠ δεν επηρεάζει την γονιμότητα, δεν αποτελεί αιτία αποβολής και δεν προκαλεί γενετικές ανωμαλίες. Παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά, είναι η μακροχρόνια βαριά φαρμακευτική αγωγή και ενδεχομένως η μειωμένη σεξουαλική δυσλειτουργία λόγω της νόσου. Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η σύσταση που δίνεται σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι η διακοπή της θεραπείας της αντιμετώπισης της νόσου για 1-2 μήνες πριν την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης. Ο κίνδυνος παρουσίασης ΣΚΠ στα παιδιά συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό είναι 20-50%, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος είναι χαμηλός (1-5%) (Albuquerque, et al, 2012, Inaloo, et al, 2013).

Μελέτες έχουν δείξει μειωμένα ποσοστά υποτροπών και κυρίως κατά το τρίτο τρίμηνο. Αυτό συμβαίνει, λόγω παραγωγής ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (οιστριόλη, προγεστερόνη, κορτιζόνη και α-εμβρυική πρωτεΐνη). Η αύξηση των υποτροπών παρουσιάζεται κατά τους 3-6 πρώτους μήνες μετά τον τοκετό κατά 20-40%.

Ενώ η εγκυμοσύνη φαίνεται να δρα «θεραπευτικά» στην νόσο, κάποια συμπτώματα που ήδη υπάρχουν μπορεί να επιδεινωθούν κατά την διάρκειά της. Αυτά περιλαμβάνουν την κόπωση, την αταξία, την δυσλειτουργία της κύστης και του εντέρου. Όσο για τον τοκετό ενδείκνυται η επισκληρίδιος αναισθησία, ενώ μπορεί να χρειαστεί η προσφυγή στην καισαρική τομή, λόγω κόπωσης και αδυναμίας μυϊκών συσπάσεων (Damek, et al, 1997, Gilmore, et al, 1997, Sicotte, et al, 2002, Patas, et al, 2013).

## **2.5. Διάγνωση**

Η διάγνωση στην ΣΚΠ είναι δύσκολη, κυρίως στα πρώιμα στάδια όταν και το ιστορικό παραμένει ασαφές. Γι' αυτό τον λόγο απαιτείται πολλές φορές μεγάλο διάστημα μέχρι την επιβεβαίωση της νόσου. Τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια θεσπίστηκαν από τον Schumacher το 1965, βασίστηκαν σε κλινικά κριτήρια και επαναπροσδιορίστηκαν από τον Poser το 1983, με τον προσδιορισμό της ώσης ως έννοια με χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στην ΣΚΠ. Προέκυψε έτσι, ένας συνδυασμός κλινικών και παρακλινικών κριτηρίων. Το 2001 θεσπίστηκαν τα κριτήρια από τον McDonald ο οποίος μαζί με τα κλινικά κριτήρια εισήγαγε την αξιολόγηση των ευρημάτων από την MRI. Το 2005 και το 2010 έγιναν αναθεωρήσεις αυτών των

κριτηρίων που ισχύουν μέχρι σήμερα (McDonald, et al, 2001, Polman, et al, 2005, Thompson, et al, 2018) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια για τη ΣΚΠ

Αναφορά 2 ώσεων από το ιστορικό και 2 τουλάχιστον νευρολογικά σημεία από την κλινική εξέταση	Είναι συμβατά με την νόσο
Αναφορά 2 ώσεων και 1 νευρολογικό σημείο	Επιβεβαίωση με ύπαρξη ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY και 2 τουλάχιστον βλαβών στην MRI συμβατές με ΣΚΠ
Αναφορά 1 ώσης και 2 τουλάχιστον νευρολογικών σημείων	Επιβεβαίωση από την MRI ή δεύτερη κλινική ώση
Αναφορά 1 ώσης και 1 νευρολογικού σημείου	Επιβεβαίωση με θετικό ENY, 2 τουλάχιστον βλάβες στην MRI, δεύτερη κλινική ώση

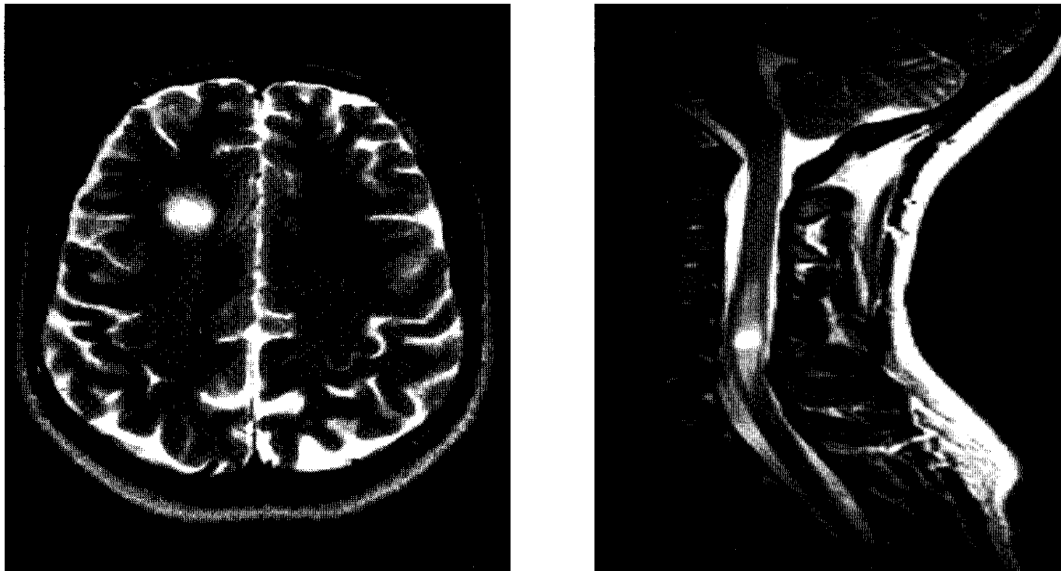
Η διάγνωση βασίζεται:

- α) στο ιστορικό,
- β) στην νευρολογική εξέταση και
- γ) στην εργαστηριακή διερεύνηση (MRI και εξέταση ENY).

Για τη διάγνωση της νόσου θεωρείται απαραίτητη η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού. Η περιγραφή των συμπτωμάτων καθώς και η νευρολογική εξέταση μπορούν να επιβεβαιώσουν τις αρχικές ενδείξεις από τη λήψη του ιστορικού. Η εξέταση των αντανακλαστικών και η εκτίμηση των αντιδράσεων σε εξωτερικούς ερεθισμούς, αποτελούν μέρος της εξέτασης αυτής.

Το ENY που λαμβάνεται μέσω της οσφουονωτιαίας παρακέντησης μπορεί να δώσει στοιχεία ύπαρξης φλεγμονής στο ΚΝΣ, με την παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών και αυξημένων επιπέδων IgG ανοσοσφαιρίνης, τα οποία συναντώνται σ' ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΣΚΠ. Σε περίοδο εξάρσεων το λεύκωμα στο ENY μπορεί να είναι ελαφρά αυξημένο και τα μονοπύρηνά κάποιες φορές φθάνουν τα 30-50/mm<sup>3</sup>. Στο ENY βρίσκεται επίσης αυξημένη η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης, ιδιαίτερα στις εξάρσεις της νόσου.

Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης μπορεί να δείξει απομυελινωτικές περιοχές (πλάκες) (Εικόνα 7). Η σκιαγραφική ουσία που χορηγείται ενδοφλεβίως την ώρα της απεικόνισης βοηθά στο να ενισχύσει τις ενεργές πλάκες (Warren, 2001).



*Εικόνα 7. Απεικονίσεις MRI εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης με ενεργές πλάκες σε ασθενή με ΣΚΠ (Warren, 2001).*

Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψιν και να συνεκτιμώνται και άλλες παθήσεις οι οποίες μπορούν να δημιουργήσουν «λευκές» περιοχές στην MRI, όπως η ημικρανία, η αγγειίτιδα ή η ισχαιμία, ώστε να αποκλειστούν στη διαφορική διάγνωση (Compston, 2008, WHO, 2008, Lemcke, et al, 2014).

## **2.6. Πρόγνωση – Ποιότητα ζωής**

Η ΣΚΠ είναι μια απρόβλεπτη νόσος και η εξελικτική πορεία της, εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

- σταδιοποίηση
- φύλο
- ηλικία
- αριθμό εξάρσεων κατά τα πρώτα έτη μετά την έναρξη
- βαθμό αναπηρίας του ασθενή

Η εμφάνιση βλαβών στα πρώτα χρόνια της νόσου, κυρίως παρεγκεφαλιδικών και πυραμιδικών διαταραχών, έχει βαρύτερη πρόγνωση. Σε αντίθεση με αισθητικές και

οπτικές διαταραχές (οπτική νευρίτιδα) ή προσβολές με ένα σύμπτωμα, η ολική ύφεση των συμπτωμάτων και η σταθεροποίηση των ευρημάτων του εγκεφαλικού στελέχους, οδηγούν σε καλύτερη έκβαση της νόσου. Τα πέντε πρώτα έτη είναι τα πιο κρίσιμα για συσσώρευση βαριάς αναπηρίας. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι στα 25-35 χρόνια από την εμφάνιση της νόσου, το οποίο είναι περίπου 10 χρόνια χαμηλότερο από το προσδόκιμο ζωής των υγιών ανθρώπων. Το 40% περίπου των ασθενών φτάνουν την έβδομη δεκαετία ζωής. Σε ταχέως εξελισσόμενες μορφές οι ασθενείς καταλήγουν στην αναπηρική καρέκλα ή καθηλώνονται στο κρεβάτι σε διάστημα 5-10 ετών (Λογοθέτης, 1988, Lemcke, et al, 2014).

Όπως κάθε χρόνια νόσος, έτσι και η ΣΚΠ επηρεάζει τόσο τον ίδιο τον ασθενή, όσο την οικογένειά του και το περιβάλλον του γενικότερα. Η νόσος προκαλεί επιπτώσεις στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή του ασθενή, επηρεάζοντας την ψυχοσύνθεση αλλά και τη ποιότητα ζωής του. Η ΣΚΠ μπορεί να επηρεάσει την αντίληψη που έχουν τα άτομα αυτά για τον εαυτό τους, λόγω της κόπωσης, του πόνου, της γνωστικής δυσλειτουργίας και της σπαστικότητας που μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογία του ασθενή δημιουργώντας αίσθημα χαμηλής αυτοεκτίμησης. Η αδυναμία πολλές φορές στο να διεκπεραιώσουν καθημερινές υποχρεώσεις σε συνδυασμό με την απομάκρυνση από το χώρο εργασίας, ανάλογα με την περίπτωση, προκαλεί ένα μεγάλο πλήγμα στην ζωή του ατόμου με ΣΚΠ. Η ξαφνική αλλαγή των ρόλων, η ανεργία, και μια σειρά κοινωνικο-οικονομικών αλλαγών μπορούν να οδηγήσουν σε κατάθλιψη. Η κατάθλιψη πλήττει το 50% των ατόμων με ΣΚΠ και αποτελεί κύρια αιτία θανάτου, σε ρυθμό που συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό για τις ίδιες ηλικιακές ομάδες, είναι υψηλότερος (Κεκάτος, 2001).

Η ανάγκη για βελτίωση της ζωής των ατόμων όχι μόνο με ΣΚΠ αλλά για όσους πάσχουν από χρόνια νοσήματα, οδήγησε στη δημιουργία του όρου «Ποιότητα Ζωής Σχετιζόμενη με την Υγεία» (Π.Ζ.Σ.Υ., Health – Related Quality of Life, HRQoL). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ., WHO) ορίζει την Ποιότητα Ζωής ως την αντίληψη του ατόμου για τη θέση της ζωής του στον πολιτισμό που ζει σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τα ενδιαφέροντά του. Πρόκειται για μια ευρεία έννοια που επηρεάζεται με πολύπλοκο τρόπο από τη σωματική υγεία του ατόμου, την ψυχολογική κατάσταση, τις προσωπικές πεποιθήσεις, τις κοινωνικές σχέσεις και τις σχέσεις με προέχουσες μορφές του περιβάλλοντος.

Η Π.Ζ.Σ.Υ., επηρεάζεται από την ψυχοσύνθεση του ασθενή με ΣΚΠ, ανεξάρτητα από την φυσική του κατάσταση. Η γνωστική δυσλειτουργία φαίνεται να

είναι ένας από τους πιο κρίσιμους παράγοντες που οδηγούν τον ασθενή στην ανεργία και σε διάφορες άλλες κοινωνικές επιβαρύνσεις.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Ουγγαρία (Τμήμα Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Szeged) με τη συμμετοχή 322 ασθενών με ΣΚΠ, από τα νοσοκομεία Jahn Ferenc της Βουδαπέστης και Eger Markhot Ferenc Kórház, οι ασθενείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια MS-Quality of Life-54 (MSQoL-54), όπου συγκεντρώθηκαν στοιχεία για το πόσο επηρεάζει η κόπωση (κλίμακα FIS), η κατάθλιψη (BDI) και η γνωστική δυσλειτουργία (BICAMS). Το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής έδειξε ότι η κόπωση και η κατάθλιψη επηρεάζουν σ' ένα μεγάλο βαθμό την HRQoL. Μικρότερο βαθμό επιρροής φάνηκε να κατέχουν οι παράμετροι της ηλικίας, της κατάστασης αναπηρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας, ενώ οι παράμετροι φαίνεται ότι επηρεάζουν διαφορετικά τους άντρες από τις γυναίκες.

Γενικότερα, αυτές οι παράμετροι (κόπωση, κατάθλιψη) μπορούν να επηρεάσουν την HRQoL όχι απαραίτητα στην έναρξη της νόσου αλλά και χρόνια μετά τη διάγνωση. Συνεπώς, η αξιολόγηση και θεραπεία του ατόμου με ΣΚΠ θα πρέπει να διεξάγεται σε ένα ευρύτερο φάσμα από τις καθορισμένες πρακτικές, ακολουθώντας μια προληπτική προσέγγιση. Αυτές οι μελέτες υπολογίζουν τον διαφορετικό αντίκτυπο που εμφανίζουν οι παράμετροι μεταξύ αντρών και γυναικών με ΣΚΠ και αξιολογούν και επιμέρους κριτήρια όπως το άγχος του ασθενούς, που έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην HRQoL του ασθενή με ΣΚΠ. Εξάλλου οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα, αφού η ΣΚΠ έχει διαφορετικό αντίκτυπο στον κάθε ασθενή (Warren, et al, 2001, WHO, 2008, Biernacki, et al, 2019).

Τα δεδομένα δείχνουν ότι τα συμπτώματα της ΣΚΠ εμφανίζονται κοντά στην ηλικία των 30, δηλαδή την περίοδο της ζωής που οι άνθρωποι είναι οικονομικά ενεργοί και που θα μπορούσαν πιθανόν να ξεκινήσουν ή να φροντίσουν μια οικογένεια. Το οικονομικό κόστος για την κοινωνία είναι επίσης μεγάλο, αφού οι ασθενείς με ΣΚΠ πολύ συχνά καταφεύγουν στις κοινωνικές παροχές. Ακόμα και το στενό οικογενειακό περιβάλλον τους αναγκάζεται να υποβληθεί σε επώδυνα έξοδα, στην ανάγκη μετατροπών στο σπίτι για την καθημερινή εξυπηρέτηση των ασθενών με ΣΚΠ, για την μεταφορά αυτών καθώς και για τις πρόσθετες καθημερινές ανάγκες. Το 2004 πραγματοποιήθηκε στην Αυστρία μια μελέτη όπου έδειξε το κόστος ανά ασθενή με ΣΚΠ ετησίως. Μελετήθηκαν στοιχεία κοινωνικοοικονομικά, ο βαθμός αναπηρίας και η HRQoL 895 ασθενών με ΣΚΠ. Υπολογίστηκε ακόμη το ποσοστό χρήσης ιατρικών

και μη ιατρικών πόρων, προκειμένου να υπολογιστούν οι συνολικές δαπάνες ανά ασθενή και έτος. Το αποτέλεσμα έδειξε ότι το συνολικό άμεσο κόστος αυξήθηκε δυσανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, από 12.990€ ετησίως σε ασθενείς με ήπια αναπηρία έως 69.554€ ετησίως σε ασθενείς με σοβαρή αναπηρία. Η αύξηση της αναπηρίας αντανακλάται από τη σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την κατάσταση της υγείας. Το άμεσο κόστος στην Αυστρία είναι παρόμοιο με αυτών άλλων χωρών. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και μελέτη που έγινε στην Σουηδία το 2001, διαπιστώνοντας ότι η αύξηση του βαθμού αναπηρίας οδήγησε σε αύξηση του ετήσιου κόστους και μείωση της HRQoL κατά τη διάρκεια μιας υποτροπής. Η ΣΚΠ διαπιστώθηκε ότι συνδέεται με πολύ υψηλότερο κόστος για την κοινωνία απ' ό,τι είχε διαπιστωθεί σε παλαιότερες μελέτες (Henriksson, et al, 2001, Ganzinger, et al, 2004, Hartung, et al, 2015, Biernacki, et al, 2019).

## **2.7. Θεραπεία – Αντιμετώπιση ώσεων**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΣΚΠ από τη στιγμή που δεν επιτυγχάνεται πλήρης ίαση, έχει ως στόχο:

- τη βελτίωση των συμπτωμάτων,
- τη βελτίωση της λειτουργικότητας,
- τη μείωση των επιπλοκών
- και τη βελτίωση της HRQoL.

Γι' αυτό και υπάρχει η ανάγκη ενός συνδυασμού από φαρμακολογικές, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, καθώς και παρεμβάσεις αποκατάστασης, ώστε να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι.

Οι ασθενείς με ΣΚΠ μπορεί να έχουν διαφορετική κλινική πορεία. Στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος παρουσιάζεται με την μορφή της Υποτροπιάζουσας – Διαλείπουσας ΣΚΠ (RRMS). Είναι η πιο συχνή μορφή, επηρεάζοντας το 85% των ασθενών. Η RRMS χαρακτηρίζεται από συχνές εξάρσεις ημέρας – εβδομάδας, ακολουθούμενες από ένα διάστημα κάποιων εβδομάδων χωρίς συμπτώματα. Η RRMS μπορεί να προχωρήσει σε Δευτεροπαθή – Προοδευτική ΣΚΠ (SPMS), ενώ πολλοί ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν Πρώιμη Προοδευτική ΣΚΠ με αργή πτώση λειτουργιών από την αρχή.

Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών η ΣΚΠ εκδηλώνεται με συνεχή πτώση λειτουργιών από την έναρξη της νόσου και αργότερα με οξεία επίθεση που ορίζεται



ως Προοδευτική Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (PRMS). Για την αντιμετώπιση οξέων υποτροπών συνήθως πραγματοποιείται βραχεία χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Χορηγείται ενδοφλεβίως μεθυλπρενιζόνη σε διαιρεμένες δόσεις των 1000mg/ ημέρα για 3-5 μέρες, με τη δυνατότητα σύντομης επακόλουθης σταδιακά μειωμένης δόσης με κορτικοστεροειδή από το στόμα. Η χορήγηση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με τον ασθενή να αντιμετωπίζεται σε εξωτερική βάση ή με νοσοκομειακή νοσηλεία. Για πιο ήπιες προσβολές, είναι συχνά αποτελεσματικό ένα σχήμα 1-2 εβδομάδων με χορήγηση πρενιζόνης ή δεξαμεθαζόνης από το στόμα. Στη θεραπεία κάθε ώσης πρέπει να αποκλειστεί η περίπτωση κάποιας λοίμωξης, η οποία μπορεί να προκαλέσει το επεισόδιο. Σημαντικό για τον ασθενή είναι να παρακολουθεί κατά την θεραπεία οποιαδήποτε αλλαγή ή παρενέργεια προκαλέσει η αγωγή. Τα άτομα με ΣΚΠ κινδυνεύουν να εμφανίσουν οστεοπόρωση και παράγοντες που συντελούν σ' αυτό είναι η μειωμένη κινητικότητα, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κακή διατροφή και η φυσική απώλεια οιστρογόνων στις γυναίκες με την γήρανση (Λογοθέτης, 1988, Ascherio, et al, 2014, Lemcke, et al, 2014, Belbasis, et al, 2015, GBD, 2017, Hempel et al, 2017).

Η Εθνική Εταιρεία Σκλήρυνσης κατά Πλάκας έχει αναγνωρίσει περισσότερες από 136 μελέτες για την αξιολόγηση των διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών για την ΣΚΠ.

Ο FDA έχει εγκρίνει τα ακόλουθα φάρμακα για την RRMS:

Η β-ιντερφερόνη 1-b, είναι από τους πρώτους τροποποιητές της νόσου που εγκρίθηκε από τον FDA το 1993, ενώ η β-ιντερφερόνη 1-a πήρε έγκριση το 1996. Η β-ιντερφερόνη 1-a και η β-ιντερφερόνη 1-b είναι ανασυνδυασμένες μορφές της κυτταροκίνης που παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό. Η β-ιντερφερόνη οδηγεί σε ανοσορρυθμιστικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης παρουσίας αντιγόνου, της αναστολής της κυκλοφορίας ενεργοποιούμενων άνοσων κυττάρων διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και ενεργοποίησης αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η αποτελεσματικότητά της φαίνεται από τη συχνότητα μείωσης του αριθμού των βλαβών στη μαγνητική τομογραφία. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, ενώ εργαστηριακά μπορούν να παρατηρηθούν λευκοπενία, θρομβοπενία ή/και αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Η GA (οξική γλατιραμέρη) είναι ένα σύνθετο πολυπεπτίδιο. Εγκρίθηκε για τη θεραπεία RRMS από τον FDA το 2018. Ο μηχανισμός δράσης είναι διπλός, ανοσοτροποποιητικός και νευροπροστατευτικός. Δρα ανταγωνιστικά με τον υποδοχέα

της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης στα T κύτταρα, ενεργοποιώντας τη μετακίνηση των Th2 κυττάρων στο ΚΝΣ, ενώ σχετίζεται και με την προαγωγή της δράσης ειδικών αντιφλεγμονωδών T-λεμφοκυττάρων.

Η φινγκολιμόδη (fingolimod) είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης και εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον FDA το 2010, για τη θεραπεία της RRMS. Εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και στη συνέχεια διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αναστέλλοντας την μετανάστευση των λευκοκυττάρων στους λεμφαδένες και τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ, αποτρέποντας έτσι τη φλεγμονή και βλάβη των νευρικών κυττάρων.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας (dimethyl fumarate, FMDA) με νευροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάρτιο του 2013. Συμβάλλει στην ελάττωση των υποτροπών και των ευρημάτων στην MRI, είναι ωστόσο ηπατοτοξικός.

Η περιφλουνομίδη (teriflunomide) εγκρίθηκε από τον FDA το Σεπτέμβριο του 2012 με βασικές ενδείξεις την πρόληψη των υποτροπών και την εξέλιξη της αναπηρίας. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια και σε έγκυες γυναίκες λόγω κινδύνου τερατογένεσης.

Η σιπονιμόδη (siponimod) εγκρίθηκε τον Μάρτιο του 2019 για ενήλικες με RRMS και SPMS. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την αποτελεσματικότητά της και αποδείχθηκε ότι βοηθά στη μείωση της υποτροπής και της εμφάνισης νέων εγκεφαλικών βλαβών που απεικονίζονται στην MRI. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδική ισχαιμική προσβολή.

Η κλαδριβίνη (cladribine) εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάρτιο του 2019 για την θεραπεία της RRMS και της SPMS. Δρα αποτελεσματικά στη μείωση των υποτροπών και των αλλοιώσεων στην MRI.

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που περιλαμβάνουν τα ναταλιζουμάμπη (natalizumab), αλεμτουζουμάμπη (alemtuzumab), οκρελιζουμάμπη (ocrelizumab) και ριτουξιμάμπη (rituximab), χορηγούνται με έγχυση και δρουν κατά των B- κυττάρων της ανοσολογικής απόκρισης. Η ναταλιζουμάμπη δρα σε επίπεδο υποδοχέων ιντεγκρίνης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη προσκόλληση και μετανάστευση των λεμφοκυττάρων. Η αλεμτουζουμάμπη προκαλεί μείωση της δραστηριότητας των T-κυττάρων που εκφράζουν τα CD52, ενώ η οκρελιζουμάμπη ελαττώνει την

κυτταροτοξικότητα που εξαρτάται από το συμπλήρωμα. Η ριτουξιμάμπη έχει παρόμοια δράση με την οκρελιζουμάμπη.

Τέλος, αρκετά ανοσοκατασταλτικά όπως μιτοξαντρόνη (mitoxantrone), κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide), αζαθειοπρίνη (azathioprine), μεθοτρεξάτη (methotrexate) και μυκοφαινολική μοφετίλη (mycophenolate mofetil) έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά για θεραπεία σε ασθενείς με RRMS (Lemcke, et al, 2014, Saleem, et al, 2019).

## **2.8. Αποκατάσταση**

Η φυσικοθεραπευτική αγωγή στη ΣΚΠ αποτελεί σημαντικό κομμάτι της θεραπείας σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα λόγω των όσεων. Ένα πρόγραμμα άσκησης βοηθά τα άτομα με ΣΚΠ στο να διατηρήσουν τη μυϊκή μάζα, να βελτιώσουν την ελαστικότητά τους, να αυξήσουν την αντοχή τους, να διατηρήσουν την κινητικότητά τους και να παραμείνουν περιπατητικοί.

Επίσης, η εργοθεραπευτική υποστήριξη εκπαιδεύει τον ασθενή σε διάφορες τεχνικές λειτουργίας και αυτοεξυπηρέτησης μεγαλώνοντας τον βαθμό ανεξαρτησίας.

Η λογοθεραπεία τους βοηθά στην κατάποση και στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών.

Τέλος, η ψυχολογική συμβουλευτική και υποστήριξη βοηθά όχι μόνο τον ασθενή, αλλά την οικογένειά του και το οικείο περιβάλλον του. Η παραπομπή των ατόμων με ΣΚΠ σε υπηρεσίες επαγγελματικής αποκατάστασης παρατείνουν χρονικά το διάστημα που ο ασθενής μπορεί να εξασφαλίζει εισόδημα (Κεκάτος, 2001, Lemcke et al, 2014).

## **3. ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**

Μια νέα θεραπευτική μέθοδος πολλά υποσχόμενη σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών είναι η χρήση βλαστικών κυττάρων. Τα βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους και ταυτόχρονα να διαιρούνται αυξάνοντας έτσι τον αριθμό τους. Αυτή η ικανότητα των βλαστικών κυττάρων, τα κάνει να δρουν «επισκευαστικά» για το σώμα, ανανεώνοντας τα κύτταρα ενήλικων ιστών (Γεωργάτος και συν, 2008). Ο αδιαφοροποίητος φαινότυπος, το απεριόριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού και η ικανότητα αυτοανανέωσης

χαρακτηρίζουν τα βλαστικά κύτταρα, ενώ στα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνονται ο μη συχνός πολλαπλασιασμός σε σταθερή κατάσταση, η πολυδυναμία και το διακριτό ανατομικό και χημικό τους μικροπεριβάλλον (φωλεά) (Αμανετοπούλου, 2007).

Τα βλαστικά κύτταρα διακρίνονται σε τέσσερα είδη:

- Τα βλαστικά κύτταρα ενήλικων ιστών (ASCs)
  - Τα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα (FSCs)
  - Τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (ESCs)
  - Τα επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα (iPSCs)
- Τα ASCs βρίσκονται σε όλους τους ιστούς του σώματος, σε καθορισμένη θέση, τον λεγόμενο θώκο. Οι κυρίες κατηγορίες ASCs είναι:
  - Τα μεσεγχοματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs) τα οποία απομονώνονται κυρίως από τον μυελό των οστών, τον λιπώδη ιστό, τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο. Είναι πλειοδύναμα και χρησιμοποιούνται για τη διαφοροποίηση και αναγέννηση οστών και χόνδρων.
  - Τα βλαστικά κύτταρα από τον μυϊκό ιστό τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για τον σχηματισμό καρδιομυοκυττάρων.
  - Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα από τα οποία μπορούν να σχηματισθούν νευρόσφαιρες (Γεωργάτος και συν, 2008).

Τα πλεονεκτήματα των ASCs είναι ότι υπάρχουν σε μεγάλο αριθμό και μπορούν να απομονωθούν από πολλές και διαφορετικές πηγές, καθιστώντας εύκολη την διαφοροποίησή τους. Ένα ακόμα βασικό πλεονέκτημα είναι το γεγονός ότι μπορεί να είναι αυτόλογα, κάτι που μειώνει δυνητικά τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος, δημιουργώντας προϋποθέσεις πιο ασφαλούς μεταμόσχευσης. Βασικό μειονέκτημα ο περιορισμός ως προς το βαθμό διαφοροποίησης και ως προς την ενσωμάτωση ως μόσχευμα.

- Τα FSCs έχουν υψηλό δυναμικό διαφοροποίησης. Λαμβάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, με βασικά μειονεκτήματα την πιθανότητα καρκινογένεσης και τα ηθικά διλήμματα που προκύπτουν από την διαδικασία της απομόνωσης.

- Τα ESCs προέρχονται από κύτταρα του πρωτογενούς εξωδέρματος της βλαστοκύστης. Η διαφοροποίησή τους *in vitro* αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο για την αναγεννητική ιατρική. Τα ηθικά διλήμματα προκύπτουν και σε αυτή την κατηγορία, όπως και το γεγονός της πιθανότητας δημιουργίας τερατωμάτων.
- Τα iPSCs αποτελούν σύνολα πολυδύναμων κυττάρων που προκύπτουν από διαφοροποιημένα σωματικά κύτταρα *in vitro* από τον ίδιο τον ασθενή. Η πιθανότητα δημιουργίας τερατωμάτων, το υψηλό κόστος θεραπείας και η μεγάλη διάρκεια αυτής αποτελούν βασικά μειονεκτήματα για τη θεραπευτική τους χρήση.

Κλινικές δοκιμές με χρήση βλαστικών κυττάρων έχουν πραγματοποιηθεί σε πολλές χρόνιες ασθένειες και όχι μόνο. Αναφορικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη νόσο Crohn, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, τον σακχαρώδη διαβήτη, μυοκαρδιοπάθειες, την εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, τη νόσο του Parkinson, την αναγέννηση οστών και αρθρικού χόνδρου.

### **3.1. Ο ρόλος των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία της ΣΚΠ**

Παρόλο που δεν υπάρχει θεραπεία εκλογής για την ΣΚΠ, εκτιμάται ότι έως και 82% των δαπανών που βαρύνουν τους ασθενείς αφορούν σε φάρμακα. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή με σκοπό τη συμπτωματική αντιμετώπιση και φάρμακα τροποποιητικά της νόσου. Τέτοια σκευάσματα, μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα των παροξύνσεων και να συμβάλλουν στην αργή εξέλιξη της νόσου, ωστόσο κανένα δεν έχει την ικανότητα αναγέννησης της μυελίνης και αποκατάστασης των σφαιρικών βλαβών που ήδη έχουν εγκατασταθεί.

Τα τελευταία χρόνια, οι κυτταρικές θεραπείες με βλαστικά κύτταρα παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον ως πιθανές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της ΣΚΠ. Η δράση των βλαστικών κυττάρων που όπως προαναφέρθηκε είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα με ικανότητα διαρκούς αναπαραγωγής και διαφοροποίησης σε άλλους τύπους κυττάρων, έχει σαν στόχο την αναγέννηση του ελλειμματικού ανοσοποιητικού συστήματος σε έδαφος υποκείμενης νόσου και πραγματοποιείται με

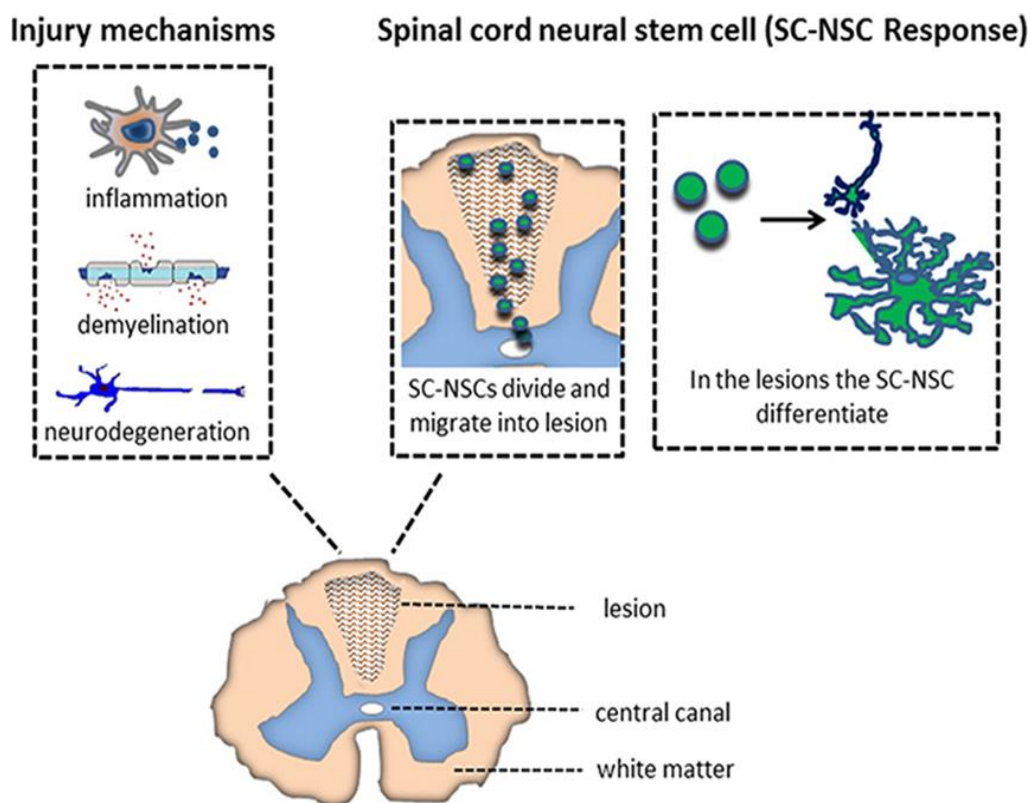
αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (autologous hematopoietic stem cell transplantation, aHSCT), μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (mesenchymal stem cells, MSCs) και άλλων βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό, τον πλακούντα και άλλους ιστούς, ή την αντικατάσταση ολιγοδενδροκυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη ή απώλεια μυελίνης μέσω μεταμόσχευσης προγονικών κυττάρων ολιγοδενδροκυττάρων (oligodendrocyte progenitor cells, OPCs).

Λίγες δεκαετίες νωρίτερα, νέες τεχνικές οδήγησαν στην παραγωγή νέων νευρώνων στον ενήλικο εγκέφαλο, καταρρίπτοντας το δόγμα που υποστήριζε πως το νευρικό σύστημα δεν αναγεννάται μετά τη γέννηση του ατόμου και κάνοντας έτσι αποδεκτή την άποψη της νευρογένεσης στον ενήλικα. Σήμερα, είναι γνωστό ότι νέοι νευρώνες παράγονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ολόκληρης της ζωής, αν και οι περισσότεροι νευρώνες δεν ανανεώνονται. Υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για τη χρήση βλαστοκυττάρων σε παθήσεις του νευρικού συστήματος, που αφορούν αφενός στη μεταμόσχευση κυττάρων και αφετέρου στη διέγερση της νευρογένεσης από ενδογενή βλαστικά ή πρόδρομα κύτταρα, θεωρείται δε βέβαιο ότι πολλές νευρολογικές παθήσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν από θεραπείες μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων, ενώ η μεγαλύτερη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην αντιμετώπιση της νόσου Parkinson (Friesen, 2006).

Από τις διάφορες νευρολογικές παθήσεις, η ΣΚΠ είναι μια από τις πιο περίπλοκες, στην οποία η παθογένεση παραμένει ασαφής και η αδυναμία ενός μεγάλου αριθμού υποσχόμενων θεραπειών για τη νόσο την καθιστά ιδανικό στόχο της αναγεννητικής ιατρικής. Η βιωσιμότητα και η ικανότητα αναγέννησης και διαφοροποίησης νευρωνικών κυττάρων καθιστούν τη χρήση των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων (human embryonic stem cells, hESCs) καθοριστικούς παράγοντες στη θεραπεία της ΣΚΠ.

Γενικά, στις περισσότερες θεραπείες η χρήση βλαστικών κυττάρων ακολουθεί συνήθως μετά από χορήγηση ανοσοκατασταλτικών, που οδηγεί στην εξάλειψη των αυτοαντιδραστικών T και B-πληθυσμών. Παρά τις συνήθειες θεραπείες που είναι διαθέσιμες για την ΣΚΠ, η πλειονότητα των ασθενών τελικά εισέρχεται σε μια δευτερεύουσα προοδευτική φάση για την οποία καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Συχνές είναι οι αναστρέψιμες υποτροπές λόγω των ισχυρών αντισταθμιστικών μηχανισμών στον εγκέφαλο, οι οποίοι προκαλούν εκτεταμένη απώλεια νευραξόνων και απομυελίνωση. Η τελευταία λαμβάνει χώρα στα αρχικά

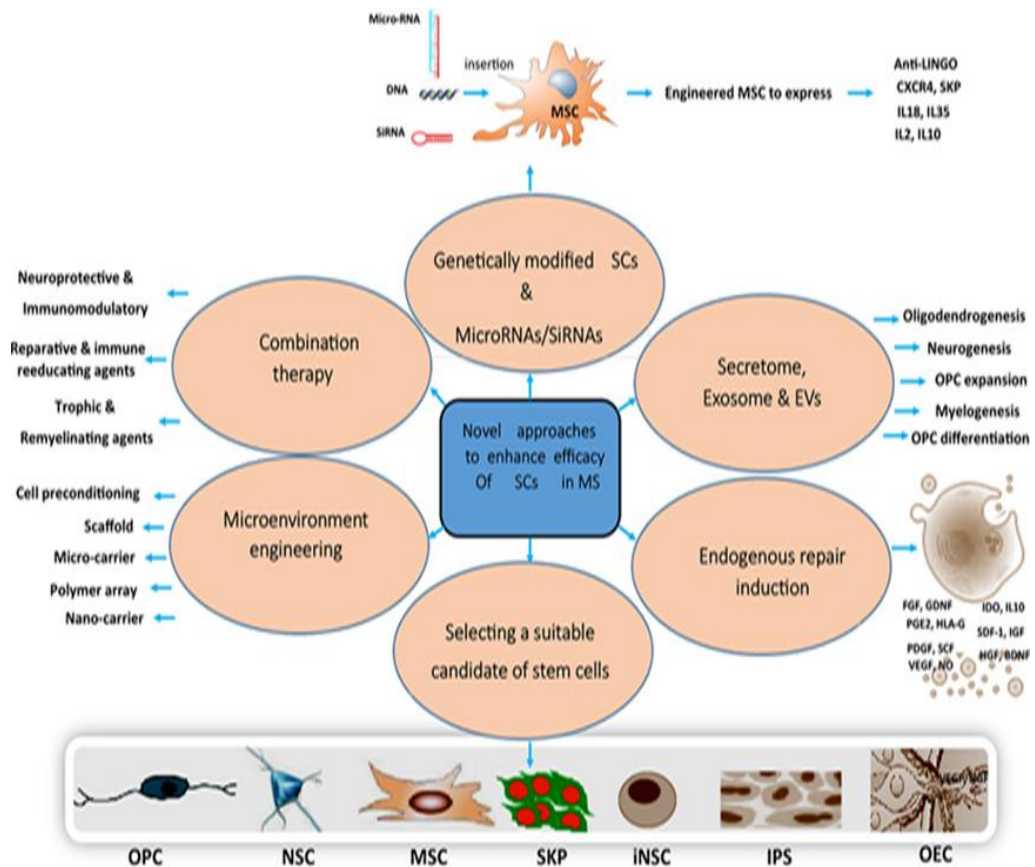
στάδια της ΣΚΠ και αποτελεί έναν από τους στόχους για την ανάκτηση της βλάβης και την πρόληψη των περαιτέρω υποτροπών. Με τη διαδικασία αναγέννησης οι απομυελινωμένοι άξονες επενδύονται τελικά με νέες θήκες μυελίνης (Covacu and Brundin, 2019) (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8.** Σχηματική απεικόνιση απομυελίνωσης και νευραξονικής εκφύλισης στη ΣΚΠ - μετανάστευση και διαφοροποίηση νευρικών στελεχιαίων κυττάρων.

Η θεραπεία με βλαστοκύτταρα είναι μια καινοτόμος και αποτελεσματική θεραπεία που αποσκοπεί στην υπέρβαση των περιορισμών των έως σήμερα διαθέσιμων θεραπειών (Εικόνα 9). Αν και εφαρμόζεται σε ευρεία κλίμακα, το κόστος της θεραπείας ποικίλλει σε κάθε χώρα ανάλογα με το νομοθετικό πλαίσιο. Στις ΗΠΑ, το μέσο κόστος ανά θεραπεία είναι από \$7.000 έως \$10.000. Τα έξοδα για θεραπείες εκτός των ΗΠΑ είναι συνήθως πολύ υψηλότερα και κυμαίνονται από \$20.000 μέχρι \$100.000 (Scolding, et al, 2017, Shroff, 2018). Ωστόσο σε μια μελέτη με αντικείμενο την εκτίμηση κόστους-αποτελεσματικότητας σε θεραπευτικά πρωτόκολλα ΣΚΠ με μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (AHSC) στη Βρετανία, τα συμπεράσματα κατέδειξαν υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα και

ικανοποιητικό επίπεδο ποιότητας ζωής σε σχέση με το κόστος, συγκρινόμενα με άλλου είδους θεραπείες (Tappenden, et al, 2010).



**Εικόνα 9.** Παράμετροι ενίσχυσης της αποτελεσματικότητας των βλαστικών κυττάρων στη ΣΚΠ (Yousefi, et al, 2019).

### 3.1.1. Αυτόλογα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (AHSCs)

Η καταστροφή του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύεται από μεταμόσχευση αιμοποιητικών πολυδύναμων κυττάρων έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με ΣΚΠ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής (Σακελλάρη, 2013). Η θεραπεία βασίζεται στο σκεπτικό ότι η ανοσοκαταστολή προκαλεί εξάλειψη των πληθυσμών αυτοαντιδραστικών T και B κυττάρων, επιτρέποντας έτσι την εγκατάσταση ενός νέου και ανεκτικού ανοσοποιητικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών συλλέγονται από το αίμα του ασθενούς και καταψύχονται. Τα κύτταρα αυτά, βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης και στερούνται ιδιοτήτων ενεργοποίησης μηχανισμών παθογένεσης της νόσου. Μετά την ανασοκαταστολή, το



ελαττωματικό ανοσοποιητικό σύστημα επανεργοποιείται με τη μεταμόσχευση των αποψυχθέντων βλαστοκυττάρων (Karnell, et al, 2017, Gavrilaki, et al, 2019).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης, η αυτόλογη μεταμόσχευση σε εξελισσόμενη νόσο είναι αποτελεσματική:

- στη φλεγμονώδη φάση της νόσου
- στον κακοήθη τύπο με σαφή απεικονιστικά ευρήματα.

Οι ενδείξεις διενέργειάς της περιλαμβάνουν:

- υποτροπιάζουσα/υφέσιμη νόσο με φλεγμονώδη στοιχεία, επιδεινούμενη παρά τη θεραπεία
- κακοήθη νόσο με βαριά αναπηρία
- δευτεροπαθή προϊούσα νόσο εφόσον υπάρχει φλεγμονώδης διεργασία στην MRI ή κλινική επιδείνωση (Σακελλάρη, 2013).

### **3.1.2. Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs)**

Τα ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα των MSCs περιλαμβάνουν:

- καταστολή του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων
- επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων
- επίδραση στην ωρίμανση και λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων
- καταστολή του πολλαπλασιασμού των B-κυττάρων
- τελική διαφοροποίηση και αναστολή της λειτουργίας των NK (φυσικών φονικών κυττάρων).

Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό, το αίμα του ομφάλιου λώρου, το περιφερικό αίμα, τη γέλη του Wharton ή άλλες πηγές μπορούν να επιδράσουν ανασταλτικά στην παθογένεση νοσημάτων με ανοσολογικό υπόβαθρο.

Ένα μείζον θέμα αποτελεί αυτό της ασφάλειας και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπευτική χρήση των MSCs. Η ασφάλεια της θεραπείας με MSCs για τη ΣΚΠ έχει ωστόσο καταδειχθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές.

Ιδιότητες των MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών με πιθανή θεραπευτική αξία στη ΣΚΠ αποτελούν:

- Απομυελίνωση: Τα MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών προάγουν την αποκατάσταση της μυελίνης μετά από ενδοφλέβια ένεση. Αν και ο τρόπος δράσης δεν είναι σαφής, τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν επιτυχώς στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, και εγκαθίστανται στις θέσεις φλεγμονής. Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευσή τους είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης των κυτταροκινών που εκφράζονται σε βλάβες πολλαπλής σκλήρυνσης.
- Ανασταλτική δράση στο σχηματισμό γλοιώδους ουλής: Η γλοιώδης ουλή η οποία σχηματίζεται στα σημεία φλεγμονής, θεωρείται ευρέως ότι παρεμποδίζει την αυθόρμητη αποκατάσταση της μυελίνης και των νευραξόνων.
- Ενεργοποίηση αγγειογένεσης.
- Καταστολή της φλεγμονής - διέγερση ανοσολογικής απόκρισης: Τα MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας, μέσω ολοένα και καλύτερα κατανοητών ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών. Πολλοί θεωρούν ότι αυτά τα αποτελέσματα είναι αρκετά ώστε να δικαιολογήσουν τη χρήση των MSCs στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ (MEsenchymal StEm Cells for Multiple Sclerosis, MESEMS).
- Νευροπροστασία - Νευρογένεση: Τα MSCs δρουν ανασταλτικά στην απώλεια νευραξόνων σε διάφορα πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων εγκεφαλομυελίτιδων, αλλά και σε μη αυτοάνοσες παθήσεις του ΚΝΣ, π.χ. μοντέλα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την απελευθέρωση ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση και διάφορες ενδογενείς νευροτροφίνες που δρουν σε επίπεδο διέγερσης και ελέγχου της νευρογένεσης, εμφανίζοντας έντονη νευροπροστατευτική και νευροαναγεννητική δράση π.χ. εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), νευρικός αυξητικός παράγοντας (nerve growth factor, NGF), νευροτροφικός παράγοντας προερχόμενος από γλοιακά κύτταρα (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF).
- Κυτταρική σύντηξη: Τα MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών παρουσιάζουν ιδιότητες κυτταρικής σύντηξης με ορισμένους διαφοροποιημένους κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων των

νευρωνικών υποπληθυσμών, ένα φαινόμενο που αυξάνεται σε τοπική ή συστηματική φλεγμονή ή ανοσοποιητική ενεργοποίηση και το οποίο πιθανώς αντιπροσωπεύει ένα μέσο «διάσωσης» των κατεστραμμένων κυττάρων και αποκατάστασής τους στην κανονική λειτουργία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα κυττάρων που εμφανίζουν συχνά πολυπλοειδισμό και συμμετέχουν στο φαινόμενο της κυτταρικής σύντηξης είναι τα κύτταρα Purkinje (Dahbour, et al, 2017, Scolding, et al, 2017, Riordan et al, 2018).

### **3.1.3. Νευρικά βλαστικά κύτταρα (NSCs)**

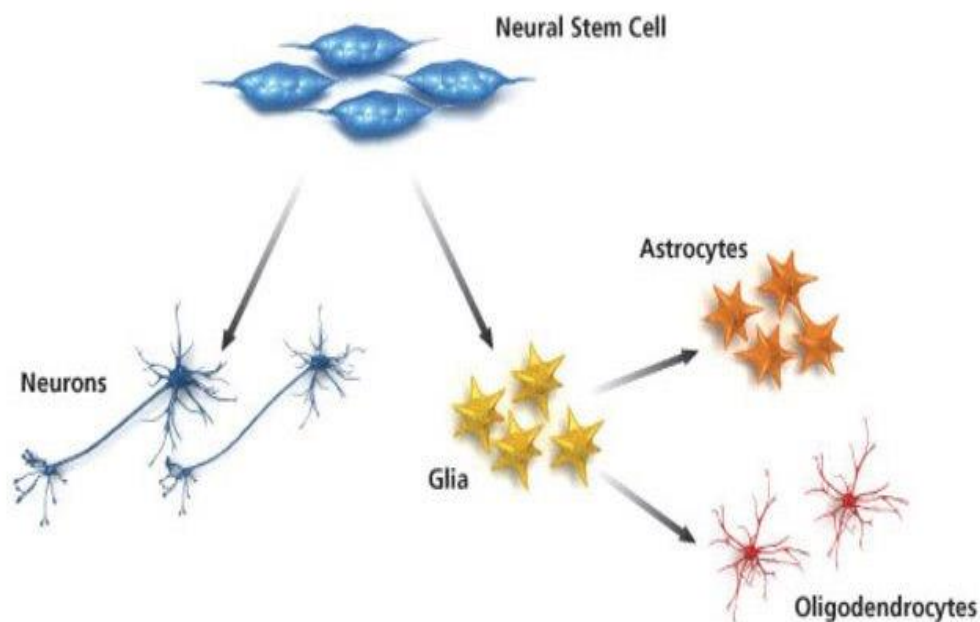
Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (neural stem cells, NSCs) είναι αδιαφοροποίητα πρόδρομα κύτταρα που βρίσκονται στις νευρογενετικές ζώνες του εμβρυικού εγκεφάλου (π.χ. προσεγέφαλο, μεσεγέφαλο) και διακρίνονται από πολυδυναμικότητα καθώς και την ικανότητα να διαιρούνται και να παράγουν νέα βλαστοκύτταρα (αυτοανανέωση) (Εικόνα 10).

Τα NSCs διαφοροποιούνται σε νευρώνες, ολιγοδενδροκύτταρα, αστροκύτταρα, και επενδυματικά κύτταρα της κοιλίας και αποτελούν μια υποσχόμενη πηγή κυττάρων για τη μεταμόσχευση ατόμων που πάσχουν όχι μόνο από ΣΚΠ αλλά και από διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες π.χ. Parkinson, Huntington και Alzheimer καθώς και άλλες όπως η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση και η νωτιαία μυϊκή ατροφία, ενώ εξετάζεται και η πιθανότητα αντιμετώπισης νευροψυχιατρικών νόσων όπως η σχιζοφρένεια και η επιληψία (Ζιάβρα, 2007, Μέρη, 2016).

Έχουν επίσης την ικανότητα να παράγουν μια ποικιλία μη νευρικών κυττάρων, όπως μυϊκά κύτταρα, χονδροκύτταρα, οστεοκύτταρα και χρωματοφόρα κύτταρα, κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, μετά από τη μετανάστευση κυττάρων της λεγόμενης νευρικής ακρολοφίας μακριά από το νευρικό σωλήνα (Friesen, 2006).

Σε ότι αφορά το νευρικό σύστημα, συμμετέχουν στην αναγεννητική διαδικασία με την οποία οι απομυελινωμένοι νευράξονες επανεπενδύονται με νέες θήκες μυελίνης σε ασθενείς με ΣΚΠ, μπορούν δε να ασκήσουν τα ευεργετικά αποτελέσματά τους τόσο μέσω της εκλεκτικής διαφοροποίησης αλλά και μέσω της αναδιαμόρφωσης, που επιτρέπουν στον εγκέφαλο να ανακτήσει τη λειτουργικότητά του από τις βλάβες που προκαλεί η νόσος, ένα φαινόμενο που καλείται νευρωνική πλαστικότητα. Έτσι τα νευρικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα ανατομικής και λειτουργικής αναγέννησης και τη δημιουργία νέων συναπτικών συνδέσεων. Η επιτυχής έκβαση της θεραπείας είναι

συνυφασμένη με ποικίλους παράγοντες, στους οποίους κυριαρχεί το φλεγμονώδες περιβάλλον του υποκείμενου νοσήματος (Aharonowiz, et al, 2018).



**Εικόνα 10.** Διαφοροποίηση NSCs ([www.sigmaaldrich.com/life-science/stem-cell-biology/neural-stem-cell-biology](http://www.sigmaaldrich.com/life-science/stem-cell-biology/neural-stem-cell-biology)).

### 3.1.4. Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs)

Σε μελέτη που διεξήχθη το 2006 από τους Takahashi και Yamanaka, αναφέρθηκε η δυνατότητα της δημιουργίας επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (induced pluripotent stem cells, iPSCs) από ινοβλάστες ποντικών, εμβρυϊκής ή και ενήλικης προέλευσης, με τη χρήση των παραγόντων Sox2, Oct3/4, c-Myc και Klf4, οι οποίοι εισήχθησαν στα κύτταρα μέσω ρετροϊών (Moysidou, 2019).

Ένα χρόνο αργότερα, ο Yamanaka και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την παραγωγή iPSCs από τον άνθρωπο με την χρήση ινοβλαστών δέρματος και τους ίδιους ακριβώς παράγοντες (Κρητικός, 2004). Τα κύτταρα αυτά, μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πρόδρομα κύτταρα ολιγοδενδροκυττάρων (OPCs) τα οποία είναι απαραίτητα για την πρόληψη του νευρικού και μεταγενέστερου αναδρομικού νευρωνικού εκφυλισμού σε απομυελινωτικές βλάβες στη ΣΚΠ. Οι μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι τα OPCs που προέρχονται από iPSCs μεταναστεύουν προς τις απομυελινωτικές βλάβες της ΣΚΠ στο μεσολόβιο όπου προκαλούν επαναμυελίνωση στους απογυμνωμένους άξονες. Αυτή η νέα προσέγγιση υποδεικνύει την πιθανή χρήση των OPCs που προέρχονται από hiPSCs για

προοδευτικές κλινικές μορφές της ΣΚΠ. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες για την κλινική ανάπτυξη των iPSCs, καθώς ορισμένα κύτταρα που προέρχονται από iPSCs έχουν την τάση να προκαλούν αντιγονο-ειδικές αποκρίσεις ανοσοποιητικής απόρριψης μετά από μεταμόσχευση σε αυτόλογους λήπτες (Thiruvalluvan, et al, 2016).

Στα μειονεκτήματα, τα οποία τα καθιστούν μέχρι στιγμής σχετικά ακατάλληλα για άμεση χρήση στην κλινική πράξη περιλαμβάνεται και η χρήση ιικών φορέων για τη μεταφορά των απαραίτητων γονιδίων στα σωματικά κύτταρα. Ωστόσο σε σχέση με τη χρήση εμβρυικών βλαστικών κυττάρων, τα iPSCs φαίνεται ότι πλεονεκτούν στην απόρριψη μοσχευμάτων λόγω μη επαρκούς ανοσοσυμβατότητας, ενώ παράλληλα ανοίγουν σταδιακά το δρόμο για την εξατομικευμένη Ιατρική, εφόσον είναι πλέον δυνατή η λήψη σωματικών κυττάρων από ασθενείς, τα οποία στη συνέχεια θα μετατραπούν σε iPSCs και θα διαφοροποιηθούν στις κυτταρικές σειρές που αντιπροσωπεύουν την εκάστοτε νόσο (Moysidou, 2019).

### **3.1.5. Ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (human embryonic stem cells, hESCs)**

Τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα είναι πλειοδύναμα κύτταρα, που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης, ικανά να διαφοροποιηθούν σε ιστούς και των τριών πρωτογενών βλαστικών στιβάδων. Επίσης μπορούν να διατηρούνται σε αδιαφοροποίητη κατάσταση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε καλλιέργεια *in vitro* (Κρητικός, 2014). Έτσι, μπορούν να χρησιμεύσουν ως μόνιμη πηγή εξειδικευμένων κυττάρων για σκοπούς βασικής έρευνας, δημιουργίας μοντέλων ασθενειών, δοκιμές φαρμάκων, και ίσως σε θεραπείες κυτταρικής αντικατάστασης, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα για την αξιοποίηση μεταγονιδιωματικών πληροφοριών στην κατανόηση της κυτταρικής ανάπτυξης, της λειτουργικής διαφοροποίησης και των ασθενειών (Smith, 2006).

Οι αξιοσημείωτες ιδιότητες των hESCs είναι συνυφασμένες με την κλινική τους χρησιμότητα και τις ποικίλες εφαρμογές τους (Sorensen, et al, 2019). Ωστόσο σε αρκετές έρευνες σε πειραματικά μοντέλα έχουν προκύψει άλλοτε διαφορετικά αποτελέσματα. Σε μια τέτοια μελέτη πειραματοζώων με αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε τη μετανάστευση μεταμοσχευθέντων hESCs στη φαιά ουσία του εγκεφάλου των ξενιστών, ωστόσο, δεν

παρατηρήθηκε σαφής επαναμυελίνωση και παραγωγή ώριμων ολιγοδενδροκυττάρων (Aharonowiz, et al, 2008).

### 3.2. Συγκριτικά στοιχεία και προϋποθέσεις κυτταρικών θεραπειών

Οι τρέχουσες κυτταρικές θεραπείες για τη ΣΚΠ είναι σε μεγάλο βαθμό παρηγορητικές και όχι θεραπευτικές. Επιπρόσθετα, οι έρευνες στα βλαστικά κύτταρα είναι άρρηκτα συνδεδεμένες κυρίως με ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από την καταστροφή των εμβρύων του ανθρώπου και την άντληση των εμβρυικών βλαστικών κυττάρων. Η εφαρμογή των iPSCs, αποτελεί μια εναλλακτική στο πεδίο της θεραπευτικής καθώς η χρήση τους δεν απαιτεί αντίστοιχους χειρισμούς (Κρητικός, 2014).

Τα MSCs εμφανίζουν αναγεννητική και ανοσοκατασταλτική δράση, υποδεικνύοντας πιθανή ένδειξη στη θεραπεία της ΣΚΠ, αλλά η μεταβλητότητα και η χαμηλή ισχύς που προκύπτουν από την άντλησή τους από ετερόκλητες πηγές περιορίζουν τη θεραπευτική τους δυναμική. Αντίστοιχα, τα NSCs σχετίζονται με περιορισμούς του κατάλληλου μικροπεριβάλλοντος που απαιτείται για τη διαφοροποίησή τους σε ολιγοδενδροκύτταρα, καθώς και με φαινόμενα ανοσολογικής απόρριψης που περιορίζουν την ανάπτυξη αυτής της νέας στρατηγικής θεραπείας στη ΣΚΠ. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι μελέτες σε πειραματικά μοντέλα με ΣΚΠ στις οποίες έχουν αναδειχθεί οι νευροπροστατευτικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες των μεταμοσχευμένων αλλογενών NSCs στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων, στην ενεργοποίηση μικρογλοιών και στην ενδογενή επαναμυελίνωση βελτιώνοντας αισθητά την κλινική έκβαση και πρόγνωση της νόσου (Wang, et al, 2014).

Τα HSCs αποτελούν ένα σύστημα κυτταρικής διαφοροποίησης και μεταμόσχευσης που έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί κλινικά εκτενέστερα σε σχέση με τα υπόλοιπα. Η έρευνα λαμβάνει χώρα εδώ και αρκετές δεκαετίες και έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βελτιωμένων θεραπειών κυτταρικής αντικατάστασης για αιματολογικές κακοήθειες και άλλες γενετικές ασθένειες σε επίπεδο αυτόλογης και αλλογενούς μεταμόσχευσης. Στα προβλήματα που προκύπτουν περιλαμβάνεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων HSC *ex vivo* για κλινική χρήση σε αυτόλογες και αλλογενείς μεταμοσχεύσεις που προέρχονται από μυελό των οστών, περιφερικό αίμα ή αίμα ομφάλιου λώρου. Επιπλέον απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την *in vivo* ανάπτυξη των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων σε σχέση με την κατευθυνόμενη

διαφοροποίηση των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων προς αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (Dzierzak, 2006).

Αν και οι θεραπευτικές εφαρμογές των iPSCs έχουν μελετηθεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα, οι κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες λόγω του δυνητικού κινδύνου καρκινογένεσης από την παρουσία ιικών φορέων. Αντίθετα, η θεραπεία με hESCs που προέρχονται από το μυελό των οστών δεν είναι μόνο μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τη ΣΚΠ, αλλά είναι επίσης μια οικονομικά αποδοτική θεραπεία με καλύτερους προγνωστικούς δείκτες. Δεδομένου ότι η επαναμυελίνωση είναι μια μη αναστρέψιμη διαδικασία, η συχνότητα των υποτροπών είναι αρκετά χαμηλή ή αμελητέα σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες, που πρέπει να συνεχιστούν για το υπόλοιπο της ζωής του ασθενούς (Wang, et al, 2014).

Συγκριτικά, η θεραπεία με hESCs είναι γενικά μια εφάπαξ θεραπευτική παρέμβαση και ο ασθενής απαλλάσσεται από περαιτέρω υποτροπές βελτιώνοντας ταυτόχρονα την ποιότητα ζωής (Wang, et al, 2014). Επιπλέον, όταν τα κύτταρα συλλέγονται στο πολύ αρχικό στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης κατά το οποίο βρίσκονται σε μεταβατική φάση και στερούνται αντιγονικών ιδιοτήτων, είναι ασφαλέστερα για μεταμόσχευση, γεγονός που μειώνει τους κινδύνους της ανοσολογικής απόρριψης (Gavriilaki, et al, 2019).

Σε ό,τι αφορά την κατάσταση των ασθενών που μεταμοσχεύονται, αρκετές μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με μακροχρόνια σοβαρή προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση, όταν τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά είναι λιγότερο εμφανή και ο κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός είναι οι νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις (Trapp and Nave, 2008). Το θεραπευτικό όφελος σε αυτούς τους ασθενείς είναι γενικά περιορισμένο, αν και μερικοί ασθενείς εμφανίζουν παρατεταμένη επιβράδυνση ή σταθεροποίηση της αναπηρίας και μικρή βελτίωση στη νευρολογική λειτουργία (Burt, et al, 2015, Mancardi, et al, 2015).

Αντίθετα, άλλοι ερευνητές, στα κριτήρια επιλογής των ασθενών συμπεριλαμβάνουν ηλικιακά νέους ασθενείς, που έχουν υψηλές πιθανότητες ανταπόκρισης, με φλεγμονώδεις και όχι νευροεκφυλιστικές αλλαγές στο ΚΝΣ και χαμηλές βαθμολογίες αναπηρίας αλλά ταχέως αναπτυσσόμενη ασθένεια, για τους οποίους αναφέρεται ένας κίνδυνος θνητότητας που σχετίζεται με τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και εκτιμάται σε ένα ποσοστό 1,5-5% (Fassas and Kazis, 2003).

Σε μια άλλη μελέτη με τη συμμετοχή ομάδας ασθενών με σοβαρότερη νευρολογική αναπηρία, έχει αναδειχθεί ένας ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (Mancardi and Saccardi, 2008), ενώ αντίθετα σε μελέτες που επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας και ενεργά φλεγμονώδη χαρακτηριστικά η κλινική έκβαση βελτιώθηκε αισθητά (Burt, et al, 2012, Saccardi, et al, 2012, Muraro, et al, 2017).

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο επηρεάζουν όχι μόνο την αποτελεσματικότητα αλλά και την ανοχή των ασθενών στη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σοβαρή αναπηρία ή προοδευτική ασθένεια φαίνεται πως έχουν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση (Mancardi and Saccardi, 2008, Muraro, et al, 2017).

Για τη διαδικασία μεταμόσχευσης εφαρμόζεται μια τυπική αλληλουχία γεγονότων, η οποία περιλαμβάνει κινητοποίηση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος, ανοσοκαταστολή μέσω χορήγησης θεραπευτικής αγωγής και έγχυση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Ως διεγερτικοί παράγοντες κινητοποίησης των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών στο περιφερικό αίμα σε υγιείς εθελοντές δότες κατά τη διαδικασία αυτή χρησιμοποιούνται συνήθως ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) ή ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) (Openshaw, et al, 2000). Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση αποτελεί το χημειοθεραπευτικό BEAM (καρμουστίνη, ετοποσίδη, κυταραβίνη και μελφαλάνη) και η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) (Daikeler, et al, 2011, Mancardi, et al, 2012, 2015, Burman, et al, 2014, Nash, et al, 2015, Shevchenko, et al, 2015, Scolding, et al, 2017).

### 3.3. Κλινικές μελέτες

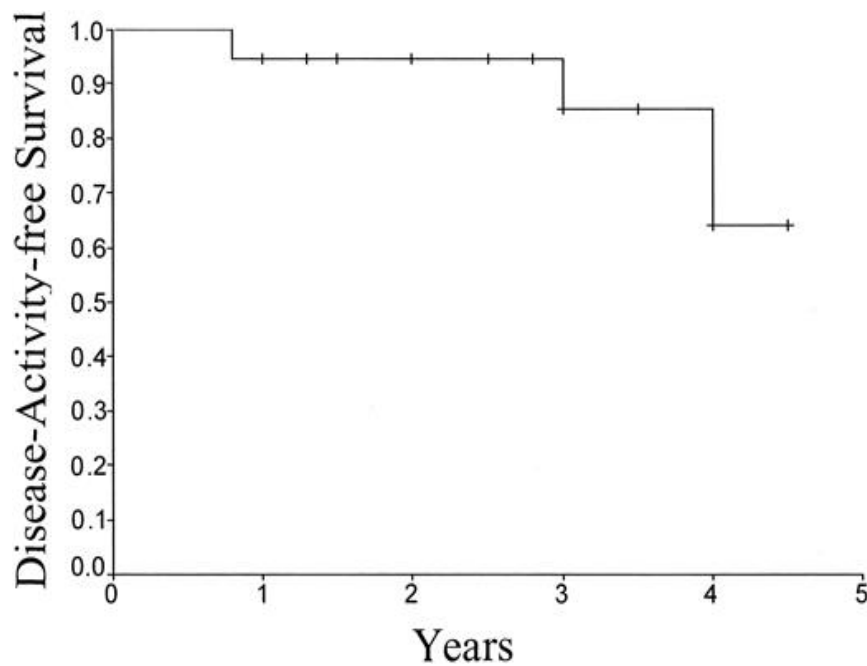
Έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές μελέτες στις οποίες προσδιορίζεται ο ρόλος των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία της ΣΚΠ.

Συνοπτικά:

- (Saccardi, et al, 2005). Σε σύνολο 19 ασθενών (τέσσερις από τους οποίους είχαν RRMS) με μέσο όρο EDSS 6,4 πραγματοποιήθηκε θεραπεία με HSCT



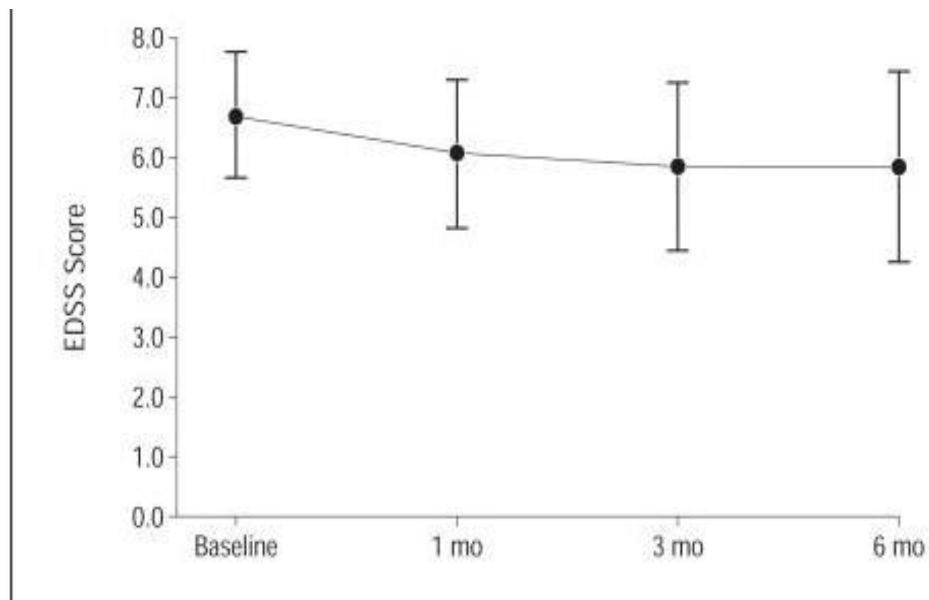
και μετά από έναν μέσο χρόνο παρατήρησης 102 μηνών, διαπιστώθηκε ότι το 64% δεν εμφάνισε ούτε επιδείνωση της EDSS ούτε άλλες υποτροπές σχετιζόμενες με την νόσο (Εικόνα 11).



*Εικόνα 11.* Ασθενείς χωρίς επιδείνωση EDSS και υποτροπές μετά από θεραπεία με HSCT (Saccardi, et al, 2005).

- (Burt, et al, 2009). Σε 21 ασθενείς με RRMS υπό ιντερφερόνη-β για διάστημα ενός έτους και EDSS 2,0-5,5, πραγματοποιήθηκε αυτόλογη μεταμόσχευση με HSCT και ακολούθησε παρατήρηση 24-48 μηνών με μέσο χρόνο παρατήρησης 37 μηνών. Στο διάστημα αυτό, κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε αύξηση σκορ στην κλίμακα EDSS, ενώ το 76% δεν εμφάνισε υποτροπές και το 62% πληρούσε τα κριτήρια αξιολόγησης «no evidence of disease activity-3, NEDA-3» (απουσία υποτροπών, απουσία νέων ή διογκωμένων βλαβών που εντοπίζονται μέσω μαγνητικής τομογραφίας και απουσία επιδείνωσης της αναπηρίας).
- (Karussis, et al, 2010). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 15 ασθενείς με ΣΚΠ, EDSS=6,7 και 19 ασθενείς με Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis – ALS ή Νόσος του Κινητικού Νευρώνα). Οι ασθενείς με ΣΚΠ και μέση ηλικία 35,3 χρόνια (25-65 ετών) είχαν μέση διάρκεια νόσου 10,7 έτη (5-15 έτη), αδυναμία ανταπόκρισης σε θεραπεία τροποποιητική της νόσου, αύξηση τουλάχιστον 1 βαθμού στην κλίμακα EDSS

και εμφάνιση 2 τουλάχιστον υποτροπών, ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα ή παρουσίαζαν καρδιακή, νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, ή ενεργή λοίμωξη. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα. Δέκα ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες (πυρετός, κεφαλαλγία) χωρίς να αναφερθούν άλλες σημαντικές παρενέργειες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συμπερασματικά, μετά από παρακολούθηση 1, 3 και 6 μηνών η μέση βαθμολογία της κλίμακας EDSS μειώθηκε από 6,7 σε 6,1, 5,9 και 5,9 αντίστοιχα (Εικόνα 12), καθιστώντας παράλληλα τη μέθοδο ως κλινικά εφικτή και ασφαλή διαδικασία.

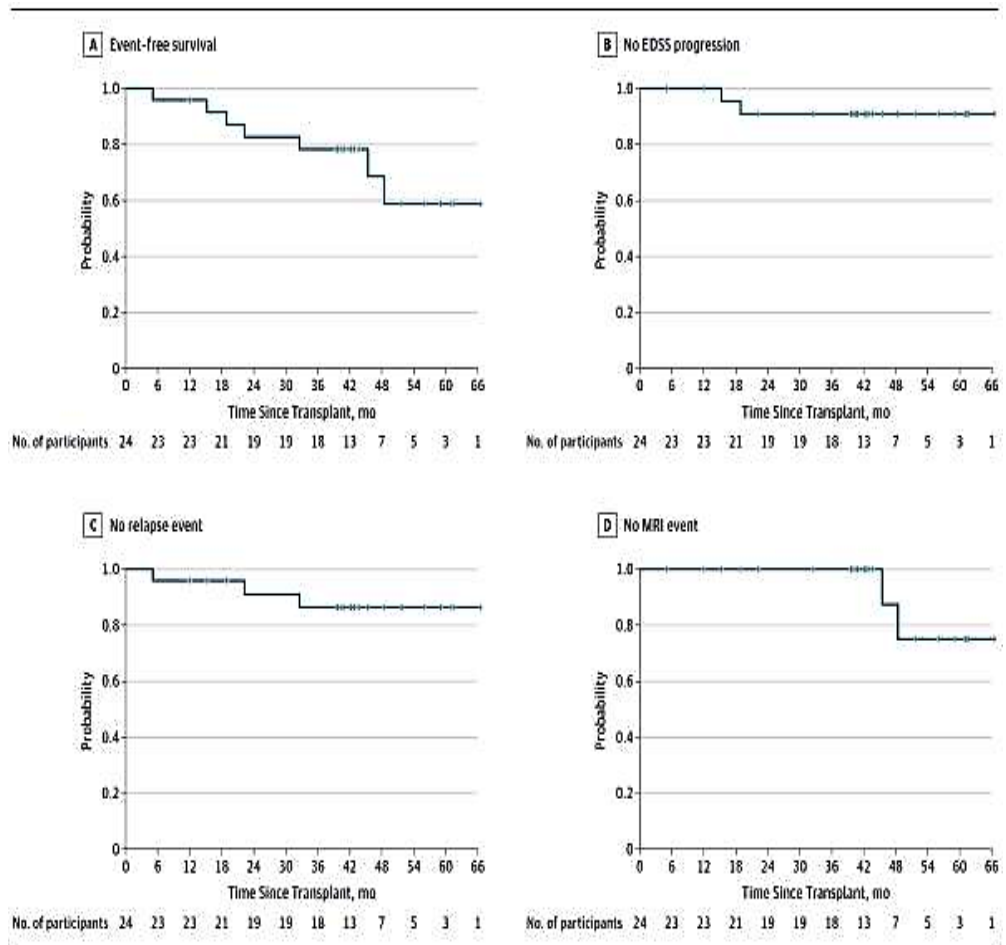


*Εικόνα 12. Παρακολούθηση κλίμακας EDSS μετά από μεταμόσχευση MSCs σε ασθενείς με ΣΚΠ (Karussis, et al, 2010).*

- (Mancardi, et al, 2012). Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης σε κλινική δοκιμή φάσης 3 με την χρήση BEAM / ATG και στη συνέχεια αυτόλογη μεταμόσχευση HSCT, που περιλάμβανε 74 ασθενείς κατά τη χρονική περίοδο 1996-2008, εκ των οποίων οι 33 είχαν RRMS με μέση EDSS 6,3. Μετά από ένα μέσο χρόνο παρατήρησης 48 μηνών, το 74% των ασθενών παρέμεινε χωρίς επιδείνωση στην κλίμακα EDSS και από 18 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 7

χρόνια, το 44% παρέμεινε σταθερό ή είχε βελτίωση στην κλίμακα EDSS. Η θνητότητα ανήλθε στο 2,7%.

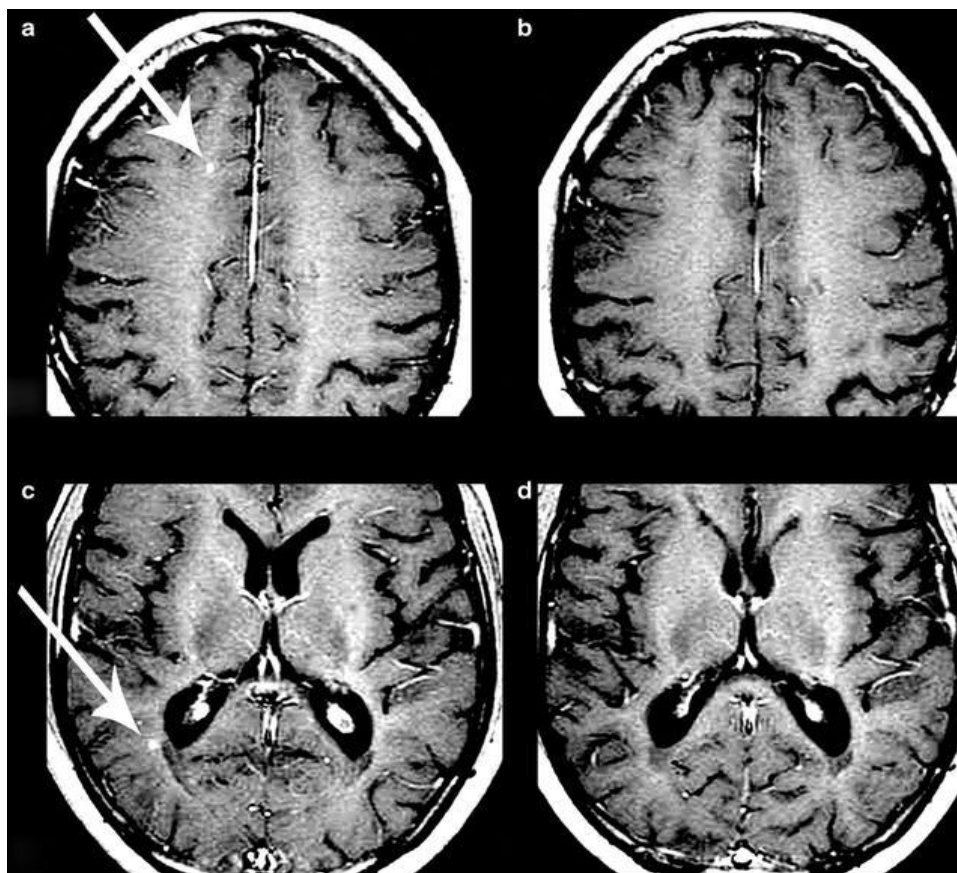
- (Burman, et al, 2014). Στη συγκεκριμένη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με HSCT σε 41 ασθενείς, εκ των οποίων οι 34 ασθενείς (83%) είχαν RRMS, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 47 μηνών. Τέσσερις ασθενείς (10%) παρουσίασαν υποτροπές μετά από τη θεραπεία, 8 ασθενείς βελτίωσαν τη βαθμολογία της κλίμακας EDSS, ενώ ένας ασθενής παρουσίασε αισθητή κλινική βελτίωση. Σε 5 χρόνια το 68% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια NEDA-3, ενώ δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος. Οι παρενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιλάμβαναν αλωπεκία, αναιμία, θρομβοπενία και λευκοπενία και παρατηρήθηκαν σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν πυρετό με βακτηριαιμία, ουδετεροπενία εμφάνισε το 1/3 των ασθενών, ενώ ένας ασθενής διαγνώστηκε με διηθητική μυκητιασική λοίμωξη. Οκτώ ασθενείς (17%) παρουσίασαν επανεργοποίηση λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα, 4 ασθενείς (8,3%) εμφάνισαν θυρεοειδοπάθεια και ένας ασθενής εμφάνισε νόσο του Crohn. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κακοήθεια κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.
- (Nash, et al, 2015). Η μελέτη περιλάμβανε 24 ασθενείς με RRMS και EDSS 3,0-5,5 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με HSCT χρησιμοποιώντας BEAM / ATG. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 62 μήνες (εύρος 12-72 μήνες). Μετά από τρία έως και πέντε έτη το 78% και 69% των ασθενών αντίστοιχα δεν εμφάνισαν έξαρση, ενώ παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στη νευρολογική λειτουργία (Εικόνα 13). Η έκβαση χωρίς εξέλιξη της νόσου και εμφάνιση υποτροπής ήταν 91% και 87%, αντίστοιχα. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την χορήγηση HSCT.



**Εικόνα 13.** Κλινική έκβαση και μεταβολές σε EDSS, MRI μετά χορήγηση HSCT (Nash, et al, 2015).

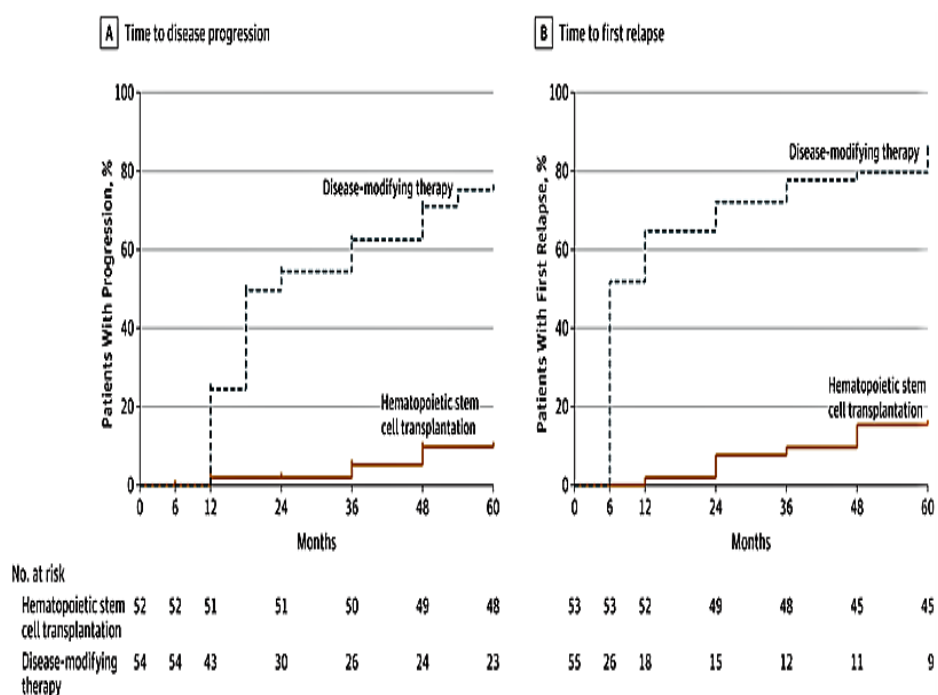
- (Dahbour, et al, 2017). Σε αυτή την κλινική μελέτη φάσης I / Πα χρησιμοποιήθηκαν αυτόλογα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από μυελό των οστών (BM-MSCs) για τη θεραπεία ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Συμμετείχαν δέκα ασθενείς με ΣΚΠ που απέτυχαν στη συμβατική θεραπεία. Η κλίμακα EDSS ήταν η κύρια παράμετρος αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας, ενώ δευτερευόντως αξιολογήθηκαν κλινικές, γνωστικές, οφθαλμολογικές και απεικονιστικές παράμετροι. Το πρωτόκολλο θεραπείας ήταν καλά ανεκτό από τους ασθενείς. Υπήρξε μια συνολική τάση βελτίωσης σχεδόν σε όλες τις δοκιμές, ενώ επιτεύχθηκε μείωση 4 και 3,5 μονάδων στην EDSS σε δύο ασθενείς. Συμπερασματικά, το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο ήταν ασφαλές με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα.

- (Riordan, et al, 2018). Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε στον Παναμά από τον Ιανουάριο του 2014 σε 20 ασθενείς με ΣΚΠ, ηλικίας 18-55 ετών. Η θεραπευτική παρέμβαση έγινε με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα ομφάλιου λώρου. Ως μοναδικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν η κεφαλαλγία και η κόπωση. Σημειώθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας, της ποιότητας ζωής και της κλίμακας EDSS από τον πρώτο περίπου μήνα μετά τη θεραπεία. Αισθητή ήταν η υποχώρηση των συμπτωμάτων από την ουροδόχο κύστη και το ΓΕΣ καθώς και η σεξουαλική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι έως και το 60% των ασθενών με ΣΚΠ αναφέρουν προβλήματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας, ενώ πάνω από 50% εμφανίζουν δυσλειτουργία του εντέρου και έως 75% αναφέρουν δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. Τα ευρήματα από τις MRI του εγκεφάλου έδειξαν ανενεργές βλάβες σε 15 από τους 18 ασθενείς (83,3%) μετά από 1 έτος (Εικόνα 14). Στους περιορισμούς της μελέτης συμπεριλαμβάνεται ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών.



*Εικόνα 14. Απεικονιστικά ευρήματα MRI πριν (a,c) και μετά τη θεραπεία (b,d) (Riordan, et al, 2018).*

- (Burt, et al, 2019). Η μελέτη περιλάμβανε 110 ασθενείς με RRMS και δύο υποτροπές που αντιμετωπίστηκαν με αυτόλογη μεταμόσχευση HSCT σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και ATG (πρώτη ομάδα) και θεραπεία τροποποιητική της νόσου (Disease Modifying Therapy, DMT) (δεύτερη ομάδα). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 15, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα είχε ως αποτέλεσμα καθυστερημένη εμφάνιση υποτροπών και καλύτερη έκβαση της νόσου σε σχέση την DMT θεραπεία.



**Εικόνα 15.** Συγκριτική μελέτη θεραπείας με HSCT και DMT σε ασθενείς με RRMS (Burt, et al, 2019).

- (Tolf, et al, 2019). Η μελέτη αυτή δημοσιεύθηκε το 2019 με σκοπό την αξιολόγηση θεραπείας με μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT) και κατά πόσο αυτή μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη πλήρη ύφεση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ. Δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με σχήμα θεραπείας BEAM/ATG (n=9) ή κυκλοφωσφαμίδη/ATG (n=1) ακολουθούμενη από έγχυση AHSCT. Η κλινική έκβαση σε ό,τι αφορά την ύφεση τουλάχιστον ενός κλινικού σημείου διατηρήθηκε για περίοδο τουλάχιστον 5 ετών χωρίς καμία επακόλουθη θεραπεία τροποποιητική της

νόσου. Το αποτέλεσμα αυτής της έρευνας είναι ότι πέντε από τους 10 ασθενείς βρισκόταν σε διαρκή πλήρη ύφεση στο τέλος της μελέτης. Αποδείχθηκε ότι είναι δυνατή η παρατεταμένη πλήρης ύφεση μετά από χορήγηση αυτόλογων HSCT σε ασθενείς με ΣΚΠ.

Άλλες κλινικές μελέτες στις οποίες γίνεται χρήση MSCs παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 3 όπως προκύπτουν από δύο μελέτες ανασκόπησης από τους Scolding, et al, 2017 και Schroff, 2018.

*Πίνακας 3. Δημοσιευμένες μελέτες για τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Scolding, et al, 2017, Schroff, 2018).*

<b>Αναφορά</b>	<b>Πληθυσμός μελέτης (n)</b>	<b>Χρόνος (μήνες)</b>	<b>Κυτταρικό προϊόν</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες (αριθμός ασθενών)</b>
Bonab, et al, (2007)	Προοδευτική ΣΚΠ (10) που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, EDSS: 3.5-6.0	13-26	Αυτόλογα MSCs	EDSS μεταβολές (n): βελτιωμένη (1) σταθερή (4), χειρότερη (5).  MRI αλλοιώσεις (n): μείωση (1), καμία αλλαγή (7), αύξηση (2)	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Liang, et al, (2009)	PPMS (1) που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, EDSS: 8.5	5	Αλλογενή ανθρώπινα MSCs από ομφάλιο λώρο	Βελτιωμένη EDSS από 8.5 σε 5.5, ελάττωση αλλοιώσεων MRI	Δεν αναφέρθηκαν
Riordan, et al, (2009)	RRMS (3), που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία	3-7	Αλλογενή MSCs	Κλινική βελτίωση	Δεν αναφέρθηκαν

Αναφορά	Πληθυσμός μελέτης (n)	Χρόνος (μήνες)	Κυτταρικό προϊόν	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (αριθμός ασθενών)
Rice, et al, (2010)	Προοδευτική ΣΚΠ με πρόσφατη υποτροπή (6), EDSS: 4.5-6.5	12	Αυτόλογα BM stem cells	Πιθανή κλινική βελτίωση	Αύξηση της σπαστικότητας του κάτω άκρου (2), δυσουρικά ενοχλήματα (1)
Yamout, et al, (2010)	SPMS (7), EDSS: 4.5-7.5	12	Αυτόλογα MSCs	EDSS (n): βελτιωμένη (5), σταθερή (1), χειρότερη (1) MRI σε 3 μήνες: νέες, διευρυμένες βλάβες (5/7)	Παροδική εγκεφαλοπάθεια με κρίσεις (1), αυχεναλγία και οσφυαλγία (1)
Odinak, et al, (2011)	ΣΚΠ, μη καθορισμένης σταδιοποίησης (8)	12	Αυτόλογα MSCs	EDSS (n): βελτιωμένη (6), σταθερή (1), χειρότερη (1)	Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες
Connick, et al, (2012)	SPMS (10), οπτικές διαταραχές EDSS: 5.5-6.5	7 (μ.ο)	Αυτόλογα MSCs	Βελτίωση της οπτικής οξύτητας Βελτίωση ευρημάτων στην MRI	Εμφάνιση εξανθήματος μετά την έγχυση (1), βακτηριακή λοίμωξη (2)
Li, et al, (2014)	RRMS ή SPMS (23)	12	Αλλογενή ανθρώπινα MSC από ομφάλιο λώρο	Η κλίμακα EDSS και οι υποτροπές βελτιώθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου	Δεν αναφέρθηκαν



Αναφορά	Πληθυσμός μελέτης (n)	Χρόνος (μήνες)	Κυτταρικό προϊόν	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (αριθμός ασθενών)
Llufriu, et al, (2014)	RRMS (9) μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία, EDSS: 3.0-6.0	12	Αυτόλογα MSCs	Μη σημαντική μείωση του σωρευτικού αριθμού βλαβών στην MRI	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Lublin, et al, (2014)	Θεραπευτικό πρωτόκολλο RRMS (7), SPMS (5) έναντι placebo σε 4 ασθενείς, RRMS (3), SPMS (1).  Κριτήρια κλινικής επιδείνωσης ή ευρημάτων στην MRI κατά το προηγούμενο έτος.  EDSS: 1.5-6.5	12	Αλλογενή MSCs ανθρώπινα κύτταρα πλακούντα	Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή στην EDSS ή βελτίωση των ευρημάτων της MRI	MS υποτροπή (1), αναφυλακτοειδής αντίδραση (1), επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα (1), κεφαλαλγία (7), αντίδραση στη θέση έγχυσης (6)
Cohen, et al, (2017)	RRMS (10), SPMS (14).  Κριτήρια κλινικής επιδείνωσης ή ευρημάτων στην MRI κατά το προηγούμενο έτος  EDSS: 3.5-6.5	6	Αυτόλογα MSCs	Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των ευρημάτων της MRI	Δεν αναφέρθηκαν

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας διεκδικεί τον τίτλο της «αόρατη ασθένειας» ειδικά στα πρώτα στάδια που δεν εκδηλώνεται με ορατή συμπτωματολογία και έτσι μπορεί να συμπορεύεται με τη ζωή του ασθενή για μακρό χρονικό διάστημα από πέντε χρόνια τουλάχιστον έως και περισσότερο. Γι' αυτό και η διάγνωση μπορεί είτε να τεθεί στα πλαίσια ενός τυχαίου τακτικού ελέγχου, είτε μετά από διερεύνηση κάποιου άτυπου συμπτώματος. Τη ΣΚΠ είναι δύσκολο να την κατανοήσει κάποιος και να την προσδιορίσει δίνοντας συγκεκριμένα στοιχεία ως προς τη συμπτωματολογία της. Για κάθε ασθενή με ΣΚΠ η αντιμετώπιση της γίνεται με διαφορετικό τρόπο όχι μόνο ως προς τη θεραπεία αλλά και ως προς την αποδοχή αυτής.

Η συμβίωση με κάτι καινούργιο είναι αναπόφευκτο. Ο τρόπος που εμφανίζεται στη ζωή του ασθενή, εκδηλώνεται με διαφορετικής βαρύτητας συμπτώματα για τον καθένα. Είτε με ήπια συμπτωματολογία οπότε οι αλλαγές που επέρχονται στη ζωή του ασθενή είναι σχετικά διαχειρίσιμες, είτε με πιο βαριά συμπτώματα οπότε σ' αυτή την περίπτωση αναδεικνύεται το μεγαλείο της εσωτερικής δύναμης που κρύβει ο κάθε άνθρωπος, ο οποίος καλείται να αναθεωρήσει και να «ανασυντάξει» τη ζωή του ώστε να μπορέσει να συνεχίσει με νέα δεδομένα. Και στις δυο περιπτώσεις η «συμβίωση» είναι δεδομένη. Οι αλλαγές στη καθημερινότητα του ασθενή είναι εμφανείς, ενώ ακόμα και γι' αυτόν που δεν είναι σε θέση να το αποδεχθεί, η ποιότητα ζωής σίγουρα αλλάζει ριζικά. Εδώ χρειάζεται η συμβολή των οικείων προσώπων, οικογένειας, φίλων, οι οποίοι είναι αυτοί που θα στηρίξουν τον ασθενή, είτε στην εξέλιξη της νόσου, είτε σε μια έξαρση που πολλές φορές αποδίδεται σε μια νέα ώση ή σε μια απόρριψη της θεραπείας και αλλαγή αυτής.

Οι θεραπείες για τη ΣΚΠ μέχρι στιγμής αφορούν την αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας αυτής. Τα συμπτώματα ποικίλουν και σχετίζονται κυρίως με τις αισθήσεις της όρασης, ακοής, γεύσης, το ουροποιητικό σύστημα, την εμφάνιση κινητικών προβλημάτων, γνωστικές δυσλειτουργίες, αίσθημα κόπωσης και πόνου. Όλη αυτή η ευρεία γκάμα συμπτωμάτων επηρεάζει αναπόφευκτα την ψυχολογία του ασθενή, ο οποίος καλείται να διαχειριστεί τη νόσο και να συμβιβαστεί. Η θεραπεία που θα ξεκινήσει ο ασθενής δεν είναι απαραίτητα και αυτή που θα ακολουθεί για πάντα. Οι αλλαγές των θεραπευτικών πρωτοκόλλων διαρκώς αλλάζουν, ανάλογα με την δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων εξατομικευμένα και πάντα σε συνάρτηση με την επιδείνωση ή ύφεση των συμπτωμάτων, των απεικονιστικών

ευρημάτων από την MRI ή/και των ώσεων. Γι' αυτό η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς, τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά είναι σημαντική για την εξέλιξη της νόσου που στόχο έχει τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Ο νευρολόγος αποτελεί το πλέον κομβικό πρόσωπο στη ζωή του ασθενούς, όπου εκτός από την ιδιότητα του θεράποντα, εξίσου σημαντική είναι και αυτή του ψυχοθεραπευτή με στόχο τη δημιουργία ενός άρρηκτου δεσμού εμπιστοσύνης και σεβασμού με τον ασθενή του.

Δεδομένου, ότι δεν υπάρχει γνωστή αιτία εμφάνισης της ΣΚΠ, πολλές μελέτες συσχέτισαν την εμφάνιση της νόσου με τη γενετική προδιάθεση και την επιρροή από το περιβάλλον στο οποίο ζει ο ασθενής. Η αλλαγή του τρόπου ζωής ως προς τις διατροφικές συνήθειες, τις καταχρήσεις, οι έντονοι ρυθμοί ζωής που αυξάνουν το στρες, αποτελούν ένα μοντέλο ζωής το οποίο ακολουθούν οι άνθρωποι σε πολλές αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες και δυστυχώς ευθύνεται για την εμφάνιση πολλών ασθενειών, όπως και της ΣΚΠ. Τα τελευταία χρόνια πολλές καμπάνιες τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, όσο και από αρμόδιους εθνικούς φορείς, προωθούν σε όλες τις χώρες υγιεινά διατροφικά μοντέλα και υγιεινές συμπεριφορές με σκοπό την πρόληψη πολλών ασθενειών.

Βέβαια, στις σύγχρονες κοινωνίες όπου η επιδίωξη κάθε κράτους είναι η επίτευξη και η διατήρηση οικονομικής ευημερίας, το οικονομικό κόστος των θεραπειών για τη ΣΚΠ είναι πολλές φορές δυσβάσταχτο. Σε συνδυασμό δε με την ηλικιακή κατανομή της νόσου, που αφορά κυρίως σε νέα άτομα, επαγγελματικά ενεργά, οι δαπάνες οι οποίες απαιτούνται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή σε κάθε υποτροπή είναι πολλές φορές υπέρογκες.

Η ανάγκη για εύρεση οριστικής θεραπείας της ΣΚΠ είναι καθοριστικής σημασίας. Οι ασθενείς εναποθέτουν τις ελπίδες τους σε μια θεραπεία με την οποία θα μπορέσουν να σταματήσουν την εξέλιξη της ακόμα και να επιτύχουν πλήρη ίαση της νόσου. Πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σε αυτό το πεδίο, αναδεικνύοντας κάποια αποτελέσματα που μπορούν να αξιολογηθούν και να αξιοποιηθούν αναλόγως. Ένα σημαντικό βήμα έχει γίνει με την χρήση των βλαστικών κυττάρων, στη θεραπεία πολλών ασθενειών, με ποικίλους δείκτες έκβασης και πρόγνωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η νόσος Parkinson.

Η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα είναι μια θεραπευτική παρέμβαση όπου τα κύτταρα συλλέγονται στο πολύ αρχικό στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης κατά το οποίο βρίσκονται σε μεταβατική φάση και στερούνται αντιγονικών ιδιοτήτων, είναι

ασφαλέστερα για μεταμόσχευση, γεγονός που μειώνει τους κινδύνους της ανοσολογικής απόρριψης. Για την διαδικασία μεταμόσχευσης εφαρμόζεται μια τυπική αλληλουχία γεγονότων, η οποία περιλαμβάνει κινητοποίηση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων του περιφερικού αίματος, ανοσοκαταστολή μέσω χορήγησης θεραπευτικής αγωγής και το στάδιο της τελικής έγχυσης. Έχουν γίνει μελέτες με χρήση AHSC, MSCs, NSCs, iPSCs, hESCs σε ασθενείς με μακροχρόνια σοβαρή προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση και κύρια ευρήματα τις νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις.

Σ' αυτή την εργασία έγινε μια προσπάθεια συγκέντρωσης κλινικών μελετών των τελευταίων 15 χρόνων, κυρίως σε ασθενείς με προϊούσα προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι περισσότερες χρησιμοποίησαν MSCs, iPSCs και hESCs. Ως βασικό συμπέρασμα, κοινό σε όλες σχεδόν τις μελέτες, είναι ότι καμία υποτροπή δεν παρουσιάστηκε κατά την διάρκεια των θεραπειών. Οι περισσότερες είχαν ως αποτέλεσμα την βελτίωση στην κλίμακα EDSS, έως και 3 - 4 βαθμούς σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε κάποιους ασθενείς εμφανίστηκε υποτροπή της απομυελίνωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ αρκετοί ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στην λειτουργία της ουροδόχου κύστης, της λειτουργίας του εντέρου και βελτίωση στην οπτική οξύτητα. Επίσης, παρατηρήθηκε μια γενικότερη βελτίωση στην κλινική εικόνα των περισσότερων ασθενών ενώ βελτιώθηκε ο HQoL.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν αφορούσαν σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών στο γενικότερο σύνολο, οι περισσότεροι εκ των οποίων εμφάνισαν πυρετό και κεφαλαλγία. Σε κάποιους ασθενείς αναφέρθηκαν επίσης θυρεοειδοπάθεια, αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, κόπωση, ενεργοποίηση του έρπητα ζωστήρα, αναφυλακτοειδής αντίδραση, μηνιγγικός ερεθισμός και άσηπτη μηνιγγίτιδα, επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα.

Πάρα το υψηλό κόστος της θεραπείας με βλαστοκύτταρα, η υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών υπερέρχει έναντι του κόστους και της έκβασης άλλων τροποποιητικών θεραπειών. Ωστόσο, οι μελέτες στο πεδίο των βλαστικών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένες κυρίως με ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από την καταστροφή των εμβρύων του ανθρώπου και την άντληση των εμβρυικών βλαστικών κυττάρων.

Συμπερασματικά στη συγκεκριμένη εργασία έγινε μια προσπάθεια παρουσίασης των δυνατοτήτων της θεραπευτικής εφαρμογής των βλαστικών κυττάρων στη ΣΚΠ. Ήδη προς αυτή την κατεύθυνση έχουν πραγματοποιηθεί κάποια σημαντικά βήματα ως προς την ανεύρεση μιας οριστικής θεραπείας με τη χρήση βλαστικών

κυττάρων, ωστόσο απαιτούνται ακόμη πολλές προσπάθειες για την επίτευξη του τελικού στόχου, που δεν είναι άλλος από την πλήρη ίαση της νόσου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια χρόνια διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή της, ενεργοποιώντας την ανοσολογική αντίδραση και προκαλώντας φλεγμονή. Το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει σταδιακά τους δικούς του μυελικούς άξονες στο ΚΝΣ, σε επεισόδια διάρκειας από μερικούς μήνες έως πολλά χρόνια. Η ενδεχόμενη απομυελίνωση και εκφυλισμός του νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και εξουθενωτικές κινητικές, αισθητικές και γνωστικές δυσκολίες, διαταραχές ισορροπίας και αναπηρία, σοβαρές επιπλοκές με σαφή αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Οι διαθέσιμες σήμερα συμβατικές θεραπευτικές είναι ικανές να επιβραδύνουν την εξέλιξη, αλλά δεν επιτυγχάνουν πλήρη ίαση. Οι διαθέσιμες θεραπείες περιλαμβάνουν στεροειδή, φάρμακα τροποποιητικά της νόσου και φάρμακα που ενεργούν έναντι συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Ενώ τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα των παροξύνσεων και την αργή εξέλιξη της νόσου, κανένα δεν έχει νευρική αναγεννητική ικανότητα ή δυνατότητα επαναμυελίνωσης για να αποκατασταθεί η σωρευτική βλάβη που ήδη υπάρχει. Πολλές θεραπευτικές επιλογές έχουν μελετηθεί σε επίπεδο πρόληψης των συχνών επιτροπών που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΚΠ. Το παλαιότερο και πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τη ΣΚΠ είναι η ιντερφερόνη βήτα, η οποία είτε χρησιμοποιείται μεμονωμένα, είτε ως συμπληρωματική θεραπεία με άλλα φάρμακα. Οι θεραπείες έγχυσης με μονοκλωνικά αντισώματα και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν επίσης μελετηθεί στο πρόσφατο παρελθόν.

Σε επίπεδο χρήσης βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με ΣΚΠ, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι κυτταρικές θεραπείες έχουν δυνατότητες για επιδιόρθωση των βλαβών του ΚΝΣ και μπορεί να παρέχουν προστασία από φλεγμονώδεις βλάβες που προκαλούνται μετά από τραυματισμό. Τα βλαστοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο προς αυτή την κατεύθυνση αποτρέποντας την απομυελίνωση των αξόνων. Η βασική ιδέα πίσω από αυτή τη θεραπεία έχει ως αφετηρία δύο άξονες, που περιλαμβάνουν αφενός τη συλλογή των κυττάρων του αίματος του ασθενούς, την ανοσοκαταστολή με χημειοθεραπεία και επανέγχυση των βλαστοκυττάρων στους ασθενείς για την αναγέννηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αφετέρου, την

αντικατάσταση ολιγοδενδροκυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη ή απώλεια μυελίνης, μέσω μεταμόσχευσης προγονικών κυττάρων ολιγοδενδροκυττάρων (OPC) ή πολυπεπτιδικών βλαστοκυττάρων επαγόμενων από OPC.

Μελέτες σε ασθενείς με ΣΚΠ που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, έδειξαν σημαντική κλινική βελτίωση στις γνωστικές και κινητικές λειτουργίες χωρίς εμφάνιση νέων αλλοιώσεων στη μαγνητική τομογραφία (MRI), καθώς και βελτιώσεις στις βαθμολογίες κλίμακας εκτεταμένης κατάστασης αναπηρίας (EDSS), στην λειτουργία της ουροδόχου κύστης, του εντέρου, της όρασης, αισθητικών και κινητικών λειτουργιών. Η ΣΚΠ η οποία σήμερα θεωρείται ανίατη με δια βίου αναπηρία, μπορεί να θεραπευτεί με τη χρήση βλαστικών κυττάρων.

# **MULTIPLE SCLEROSIS: THERAPEUTIC APPROACH WITH STEM CELLS**

## **ABSTRACT**

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disorder of the Central Nervous System (CNS). Genetic and environmental factors play a key role in the pathogenesis of MS by activating the immune response causing inflammation. The immune system destroys gradually its own axes of the bone marrow in the CNS, in cases lasting from a few months to several years. Possible demyelination and degeneration of the nervous system can cause severe and debilitating kinetic, aesthetic, balance and cognitive difficulties, disability, serious complications and negative effects to the quality of life.

The available treatments today can slow the progress of the disease but not completely cure it. Available treatments include steroids against temporary disease manifestation, medications that modify the disease and medications targeting specific symptoms. While these can reduce the frequency of exacerbations and the slow progression of the disease, no medication can regenerate nerves or remyelination ability in order to repair the cumulative damage that already exists. Many options of treatments have been studied to prevent patients with MS from recurrent relapse. The oldest and most common used medication for MS is the interferon beta either used standalone or as part of an adjunctive therapy together with other drugs. Injectable treatments consist of monoclonal antibodies and immunosuppressive drugs have also been studied.

Recent research has shown that cell therapies have the potential to repair the CNS and may provide protection against inflammatory damage caused by injuries. Stem cells play an important role in demyelination and help in the prevention of axes demyelination. The basic idea behind this treatment consist of two parts. Firstly, the collection of blood cells of the patient, immunosuppression by chemotherapy and re-injection of stem cells in patients in order to regenerate the immune system. Secondly, the replacement of oligodendrocytes or myelin loss by transplantation of ancestral oligodendrocyte (OPC) or OPC-induced polypeptide stem cells. Studies have shown clinical improvement in cognitive and kinetic operation without showing new changes



in the Magnetic Resonance Imaging (MRI), improvement in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores as well as superior production of growth factors that stimulate secretions responsible for therapeutic potential. Additionally, improvement has been observed in the bladder, intestine, walking, upper limb functionality, energy and fatigue. MS that till now is considered incurable disease with lifelong disability, appears now to be able to be cured by stem cell therapy.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ξένη Βιβλιογραφία

1. Aharonowiz M, Einstein O, Fainstein N, Lassmann H, Reubinoff B, Ben-Hur T. (2008) **Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis.** *PLoS One* 3(9): e3145.
2. Albuquerque RC, Paula RS, Brito MM, Filho JR, Meguins LC. (2012) **Pediatric multiple sclerosis-a challenging demyelinating disease: case report and brief review of the literature.** *Case Rep Pediatr* 2012: 684064.
3. Ascherio A. (2014) **Epstein–Barr virus in the development of multiple sclerosis.** *Expert Review of Neurotherapeutics* 8(3): 331-333.
4. Baranzini SE. (2011) **Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet?** *Curr Opin Genet Dev* 21(3): 317-324.
5. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis J, Tzoulaki I. (2015) **Environmental Risk Factors and Multiple Sclerosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses.** *Lancet Neurol* 14(3): 263-273.
6. Berhouma M, Dubourg J, Messerer M. (2013) **Cruveilhier's legacy to skull base surgery: Premise of an evidence-based neuropathology in the 19th century.** *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115: 702-707.
7. Biernacki T, Sandi D, Kincses ZT, Füvesi J, Rózsa C, Mátyás K, Vécsei L, Bencsik K. (2019) **Contributing factors to health-related quality of life in multiple sclerosis.** *Brain Behav* 9: e01466.
8. Bonab MM, Yazdanbakhsh S, Loft J, Alimoghaddom K, Talebian F, Hooshmand F, Aldeshir G, Nikbin B. (2007) **Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients?** *Iran J Immunol* 4: 50–57.
9. Bonab MM, Sahraian MA, Aghsaie A, Karvigh SA, Hosseinian SM, Nikbin B, Lotfi J, Khorramnia S, Motamed MR, Togha M, Harirchian MH, Moghadam NB, Alikhani K, Yadegari S, Jafarian S, Gheini MR. (2012) **Autologous mesenchymal stem cell therapy in progressive multiple sclerosis: an open label study.** *Curr Stem Cell Res* 7: 407–414.

10. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarson M, Nilsson P., Vrethem M, Fredrikson S, Martin C, Sandstedt A, Uggla B, Lenhoff S, Johansson JE, Isaksson C, Hägglund H, Carlson K, Fagius J. (2014) **Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 1116–1121.
11. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, Fagius J, Rose J, Nelson F, Barreira AA, Carlson K, Han X., Moraes C, Morgan A, Quigley K, Yaung K, Buckley R, Alldredge C, Clendenan A, Calvario MA, Henry J, Jovanovic B, Helenowski JB. (2019) **Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 321(2): 165-174.
12. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K., Yaung K, Helenowski I, Jovanovic B, Spahovic D, Arnautovic I, Lee D, Benefield B, Futterer S, Oliveira MC, Burman J. (2015) **Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurologic disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** *JAMA* 313: 275–284.
13. Burt RK, Balabanov R, Voltarelli J, Barreira A, Burman J. (2012) **Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis - if confused or hesitant, remember: treat with standard immune suppressive drugs and if no inflammation, no response.** *Mult Scler J* 18: 772–775.
14. Burt RK, Loh Y, Cohen B,Stefosky D, Balabanov R, Katsamakis G, Oyama Y, Russell EJ, Stern J,Muraro P,Rose J, Testori A, Bucha J, Jovanovic B, Milanetti F,Storek J, Voltarelli J,Burns WH. (2009) **Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study.** *Lancet Neurol* 8: 244-253.
15. Catala M, Kubis N. (2013) **Gross anatomy and development of the peripheral nervous system.** *Handb Clin Neurol* 115: 29-41.
16. Clanet M. (2008) **Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893.** *Int MS J* 15(2): 59–61.

17. Cohen JA, Imrey PB, Planchon SM, Bermel RA, Fisher E, Fox RJ, Bar-Or A, Sharp SL, Skaramagas TT, Jagodnik P, Krafa M, Morrison S, Koc JR, Gerson SL, Lazarus HM. (2017) **Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis.** *Mult Scler J* doi: 10.1177/ 1352458517703802.
18. Compston A. (1988) **The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51(10): 1249–1252.
19. Compston A, Coles A. (2008) **Multiple sclerosis.** *Lancet* 372 (9648): 1502–17.
20. Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, Du MQ, Luan SL, Altmann DR, Thompson AJ, Compston A, Scott MA, Miller DH, Chandran S. (2012) **Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study.** *Lancet Neurol* 11: 150–156.
21. Covacu R, Brundin L. (2019) **Endogenous spinal cord stem cells in multiple sclerosis and its animal model.** *Journal of Neuroimmunology* 331: 4-10.
22. Dahbour S, Jamali F, Alhattab D, Al-Radaideh A, Ababneh O, Al-Ryalat N, Al-Bdour M, Hourani B, Msallam M, Rasheed M, Huneiti A, Bahou Y, Tarawneh E, Awidi A, (2017), **Mesenchymal stem cells and conditioned media in the treatment of multiple sclerosis patients: Clinical, ophthalmological and radiological assessments of safety and efficacy,** *CNS Neurosci Ther*, 23(11): 866–874. PMID:PMC5698713 DOI:10.1111/cns.12759
23. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, Gualandi F, Fassas A, Martin T, Schwarze CP, Wulffraat N, Buch M, Sampol A, Carreras E, Dubois B, Gruhn B, Güngör T, Pohlreich D, Schuerwegh A, Snarski E, Snowden J, Veys P, Fasth A, Lenhoff S, Messina C, Voswinkel J, BadogliMo, Henes J, Launay D, Tyndall A, Gluckman E, Farge D. (2011) **Secondary autoimmune disease occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party.** *Blood* 118: 1693–1698.

24. Damek D, Shuster EA. (1997) **Pregnancy and Multiple Sclerosis.** *Mayo Clin Proc* 72(10): 977-989.
25. Degelman ML, Herman KM. (2017) **Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation.** *Mult Scler Relat Disord* 17: 207–216.
26. Despopoulos J, Silbernagl S. (2003) **Color Atlas of Physiology.** Thieme, 5<sup>th</sup> Edt.
27. Dobson R, Giovannoni G. (2019) **Multiple sclerosis – a review.** *European Journal of Neurolog.* 26: 27-40.
28. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick D. (2004) **Genetics of Multiple Sclerosis.** *Lancet Neurol* 3(2): 104-110.
29. Dzierzak E. (2006) **Σωματικά βλαστικά κύτταρα του αίματος: αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (in: Βλαστοκύτταρα και Έρευνα, Παρόν, Μέλλον, Προϋποθέσεις).** European Molecular Biology Organization (EMBO), Heidelberg, Germany. Απόδοση στην ελληνική γλώσσα GOLDEN HELIX Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών, Αθήνα, 2009.
30. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G. (2018) **The role of diet in multiple sclerosis: a review.** *Nutr Neurosci* 21: 377–390.
31. Fassas A, Kazis A. (2003) **High-dose immunosuppression and autologous hematopoietic stem cell rescue for severe multiple sclerosis.** *J Hematother Stem Cell Res* 12(6): 701–711.
32. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. (2020) **The Broad Concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms.** *Front Neurol* 11:152.
33. Flamm E. (1973) **The neurology of Jean Cruveilhier.** *Med Hist* 17: 343–355.
34. Frizen J. (2006) **Έρευνα βλαστοκυττάρων στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα (in: Βλαστοκύτταρα και Έρευνα, Παρόν, Μέλλον, Προϋποθέσεις),** European Molecular Biology Organization (EMBO), Heidelberg, Germany.

- Απόδοση στην ελληνική γλώσσα GOLDEN HELIX Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών, Αθήνα, 2009.
35. Ganzinger U, Badelt C, Vass K. (2004) **Health care costs of multiple sclerosis in Austria. Cross-sectional study including quality of life.** *Nervenarzt* 75:1000–1006.
  36. Gavriilaki M, Sakellari I, Gavriilaki E, Kimiskidis V, Anagnostopoulos A. (2019) **Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: Changing Paradigms in the Era of Novel Agents.** *Stem Cells Int* 2019: 5840286. PMID: PMC6612973 DOI: 10.1155/2019/5840286
  37. GBD 2016 (2017) **Risk Factors Collaborators Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** *Lancet* 390: 1345–1422.
  38. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. (1997) **Effect of Estradiol on Cytokine Secretion by Proteolipid Protein-Specific T Cell Clones Isolated From Multiple Sclerosis Patients and Normal Control Subjects.** *J Immunol* 158(1): 446-451.
  39. Goodin D.S. (2014) **The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis.** *Handb Clin Neurol* 122: 231-266.
  40. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM. (2015) **The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: too big to fail?** *Neurology* 84: 2185–2192.
  41. Hempel S, Graham GD, Fu N. (2017) **A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis.** *Mult Scler* 23: 525–533.
  42. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Johnsson B. (2001) **Costs quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross sectional study in Sweden.** *Eur Neurol* 8: 27–35.
  43. Holmøy T. (2006) **A Norse Contribution to the History of Neurological Diseases.** *Eur Neurol* 55: 57-58.

44. Iliescu DA, Timaru CM, Alexe N, Gosav E, De Simone A, Batras M, Stefan C. (2017) **Management of diplopia**, *Rom J Ophthalmol*, 61(3):166-170.
45. Inaloo S, Haghbin S.(2013), **Multiple sclerosis in children**, *Iran J Child Neurol*,7(2):1-10.
46. Karnell FG, Lin D, Motley S, Duhon T, Lim N, Campbell DJ, Turka LA, Maecker HT, Harris KM. (2017) **Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation**. *Clin Exp Immunol* 189(3): 268–278.
47. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori GM, Kassis I, Bulte JWM, Petrou P, Ben-Hur T, Abramsky O, Slavin S. (2010) **Safety and Immunological Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis**. *Arch Neurol* 67(10): 1187-1194. PMID: PMC3036569 DOI: 10.1001/archneurol.2010.248
48. Karussis D. (2014) **The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review**. *J Autoimmun* 48–49: 134–142.
49. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ, (2011) **Jean-Martin Charcot: the father of neurology**. *Clinical medicine & research* 9(1): 46–49. <https://doi.org/10.3121/cmr.2009.883>
50. Kurtzke JF. (1983) **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)**. *Neurology* 33: 1444-1452.
51. Kurtzke JF. (2013) **Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress**. *Brain* 136: 2904–2917.
52. Langer-Gould A, Lucas R, Xiang AH. (2018) **MS Sunshine Study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in Blacks and Hispanics**. *Nutrients* 10: 268.
53. Lassmann H. (2005) **Multiple Sclerosis Pathology: Evolution of Pathogenetic Concepts**. *Brain Pathol* 15(3): 217-222.

54. Lehmann HC, Compston A., Hartung H.P. ,(2018), **150th Anniversary of Clinical Description of Multiple Sclerosis: Leopold Ordenstein's Legacy**, *Neurology*.90(22): 1011-1016.
55. Lemcke D , Pattison J , Marshall L , Cowley D. (2014) **Φροντίδα της υγείας της γυναίκας, διάγνωση και θεραπεία**. *Current* Ελλην. Εκδ. Παρισιάνου, 371-378.
56. Li JF, Zhang DJ, Geng T, Chen L, Huang H, Yin HL, Zhang YZ, Lou JY, Cao B, Wang YL. (2014) **The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis**. *Cell Transplant* 23: S113–122.
57. Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Wang J, Han ZC, Sun L. (2009) **Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis**. *Mult Scler* 15: 644–646.
58. Llufríu S, Sepulveda M, Blanco Y, Marin P, Moreno B, Berenguer J, Gabilondo I, Martínez- Heras E, Sola-Valls N, Arnaiz JA, Andreu EJ, Fernandez B, Bullich S, Sanchez-Dalmau B, Graus F, Villoslada P, Saiz A. (2014) **Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis**. *PLoS One* 9: e113936.
59. Lublin FD, Bowen JD, Huddlestone J, Kremenchutzky M, Carpenter A, Corboy JR, Freedman MS, Krupp L, Paulo C, Hariri RJ, Fischkoff SA. (2014) **Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study**. *Mult Scler Relat Disord* 3: 696–704.
60. Mancardi G, Saccardi R., (2008) **Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis**. *Lancet Neurol* 7: 626–636.
61. Mancardi G, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E., Donelli, Alessandra Lugaresi A, Bartolomeo PD, Rottoli M, Rambaldi A, Amato M, Massacesi L, Gioia MD, Vuolo L, Currò D, Roccatagliata L, Filippi M, Aguglia U, Iacopino P, Farge D, Saccardi R, ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow



- Transplantation (EBMT), ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group  
On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European  
Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. (2015) **Autologous  
hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. A phase II  
trial.** *Neurology* 84: 981–988.
62. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP.,  
Capello E, Currò D, Uccelli A, Bertolotto A, Gasperini C, Lugaresi A, Merelli  
E, Meucci G, Motti L, Tola MR, Scarpini E, Repice AM, Massacesi  
L, Saccardi R, Italian BMT Study Group. (2012) **Autologous haematopoietic  
stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning  
regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience.** *Mult  
Scler* 18: 835–842.
63. McDonald WI. (1993) **The dynamics of multiple sclerosis: the Charcot  
lecture.** *J Neurol* 240: 28–30.
64. McDonald WI, Compston A, Edan G. (2001) **Recommended diagnostic  
criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on  
the diagnosis of multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 50(1): 121–  
127. doi:10.1002/ana.1032. PMID11456302.
65. Moysidou E, Goulielmaki M, Christodoulou I, Zoumpourlis V. (2019) **Induced  
pluripotent stem cells: Cell therapy in regenerative medicine and modeling  
of human disease.** *Archives of Hellenic Medicine* 36(3): 300–311.
66. Muñoz-Culla M, Irizar H, Otaegui D. (2013) **The genetics of multiple sclerosis:  
review of current and emerging candidates.** *The application of clinical  
genetics* 6: 63–73. <https://doi.org/10.2147/TACG.S29107>.
67. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A., Freedman  
MS, Georges G, Gualandi F, Hamerschlak N, Havrdova E, Kimiskidis VK,  
Kozak T, Mancardi GL, Massacesi L, Moraes D, Nash R, Pavletic S, Ouyang  
J, Rovira M, Saiz A, Simoes B, Trněný M, Zhu L, Badoglio M, Zhong X,  
Sormani M, Saccardi R, for the MS-AHSCT Long-Term Outcomes Study  
Group. (2017) **Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell  
transplantation for multiple sclerosis.** *JAMA Neurol* 74: 459–469.

68. Murray TJ. (2009) **Robert Carswell: the first illustrator of MS.** *Int MS J* 16(3): 98-101.
69. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM., Muraro PA, , Openshaw H, Sayre PH, Stüve O, Arnold DJ, Spsychala ME, McConville KC, Harris KM, Phippard D, Georges GE, Wundes A, Kraft GH, Bowen JD. (2015) **High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS). A 3-year interim report.** *JAMA Neurol* 72: 159–169.
70. Odinak MM, Bisaga GN, Novitskiĭ AV, Tyrenko VV, Fominykh MS, Bilibina AA, Krugliakov PV, Polyntsev DG. (2011) **Transplantation of mesenchymal stem cells in multiple sclerosis [in Russian].** *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 111: 72–76.
71. Openshaw H, Stuve O, Antel JP, Nash R, Lund BT, Weiner LP., Kashyap A, McSweeney P, Forman S. (2000) **Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor.** *Neurology* 54: 2147–2150.
72. Panginikkod S, Rukmangadachar LA. (2020) *Uhthoff Phenomenon.* Stat Pearls Publishing.
73. Patas KJ, Engler B, Friese MA, Gold SM. (2013) **Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity.** *Journal of Reproductive Immunology* 97(1): 140-146.
74. Pearce JM. (2005) **Historical descriptions of multiple sclerosis.** *Eur Neurol* 54(1):49-53. PMID:16103678. DOI: 10.1159/000087387.
75. Philip L. De Jager. (2012) **Epidemiology and Genetics, Multiple Sclerosis.** In *Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy*, John Wiley & Sons Ltd, pp. 56-76, DOI:10.1002/9781119963714.
76. Polman CH, Reingold SC, Edan G. (2005) **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".** *Ann Neurol* 58(6): 840–846. doi:10.1002/ana.20703. PMID 16283615.

77. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. (2018) **Multiple Sclerosis**. *N Engl J Med* 378(2): 169-180.
78. Rice CM, Mallam EA, Whone AL, Walsh P, Brooks DJ, Kane N, Butler SR, Marks DI, Scolding NJ. (2010) **Safety and feasibility of autologous bone marrow cellular therapy in relapsing-progressive multiple sclerosis**. *Clin Pharmacol Ther* 87: 679–685.
79. Riordan NH, Ichim TE, Min W-P, Wang H, Solano F, Lara F, Alfaro M, Rodriguez JP, Harman RJ, Patel AN, Murphy MP, Lee RR, Minev B. (2009) **Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis**. *J Transl Med* 7: 29.
80. Riordan N, Morales I, Fernández G, Allen N, Fearnot N, Leckrone M, Markovich DJ, Mansfield D, Avila D, Patel A, Kesari S, Rodriguez JP. (2018) **Clinical Feasibility of Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Multiple Sclerosis**. *J Transl Med* 16(1): 57. PMID: PMC5845260 DOI: 10.1186/s12967-018-1433-7.
81. Gross R, De Jager P. (2011) **MS: Epidemiology and Genetics**. *Clinical Neuroimmunology* 10.1007/978-1-60327-860-74.
82. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, Atkins H, Farge D, Griffith LM., Kraft G, Mancardi GL, Nash R, Pasquini M, Martin R, Muraro PA, on behalf of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT), the Center for International Blood and Marrow Research (CIBMTR) and the HSCT in MS International Study Group. (2012) **A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper**. *Mult Scler J* 18: 825–834.
83. Saccardi R, Mancardi G.L., Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Bartolomeo PD, Donelli A, Filippi M, Guerrasio A, Gualandi F, Nasa GL, Murialdo A, Pagliai F, Papineschi F, Scappini B, Marmont A.M, for the Italian GITMO-Neuro Intergroup. (2005) **Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life**. *Blood* 105(6): 2601–2607. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3205>.

84. Saleem S, Anwar A, Fayyaz M, Anwer F, Anwar F. (2019) **An Overview of Therapeutic Options in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.** *Cureus* 11(7): e5246.
85. Schaeffer J, Cossetti C, Mallucci G, Pluchino S. (2015) **Multiple Sclerosis.** *Neurobiology of Brain Disorders* 30:497-520.
86. Scolding N, Pasquini M, Reingold S, Cohen J. (2017) **Cell-based Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis.** *Brain a Journal of Neurology* 140(11): 2776-2796.
87. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, Gorodokin GI, Novik A. (2015) **Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives.** *Ann Hematol* 94: 1149–1157.
88. Shroff G. (2018) **A Review on Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Special Focus on Human Embryonic Stem Cells.** *Stem Cells Cloning* 11: 1-11. PMID: PMC5813951 DOI: 10.2147/SCCAA.S135415.
89. Sicotte NL, Liva S, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, Jackson Wu, Rhonda R Voskuhl. (2002) **Treatment of Multiple Sclerosis With the Pregnancy Hormone Estriol.** *Ann Neurol* 52(4): 421-428.
90. Smith A. (2006) **Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα: δυνατότητες και δυναμικό (in: Βλαστοκύτταρα και Έρευνα, Παρόν, Μέλλον, Προϋποθέσεις)**, European Molecular Biology Organization (EMBO), Heidelberg, Germany. Απόδοση στην ελληνική γλώσσα GOLDEN HELIX Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών, Αθήνα, 2009.
91. Sorensen PS, Sellebjerg F. (2019) **Pulsed Immune Reconstitution Therapy in Multiple Sclerosis,** *Ther Adv Neurol Disord* 12: 1756286419836913.
92. Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, Sharrack B, Muraro P.A, Mancardi GL, Kozak T, Farge-Bancel D, Madan J, Rafia R, Akehurst R, Snowden J. (2010) **Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for**

- Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis** *Bone Marrow Transplant* 45(6): 1014-1021.
93. Thiruvalluvan A, Czepiel M, Kap Y.A., Mantingh-Otter I, Vainchtein I, Kuipers J, Bijlard M, Baron W, Giepmans B, Brück W, A 't Hart B, Boddeke E, Copray S. (2016) **Survival and Functionality of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Oligodendrocytes in a Nonhuman Primate Model for Multiple Sclerosis.** *Stem Cells Transl Med* 5(11): 1550-1561.
94. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F. (2018) **Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.** *Lancet Neurol* 2:162–173.
95. Tolf A, Fagius J, Carlson K, Åkerfeldt T, Granberg T, Larsson EM, Burman J. (2019) **Sustained remission in multiple sclerosis after hematopoietic stem cell transplantation.** *Acta Neurol Scand* 140(5): 320-327.
96. Trapp BD, Nave K-A. (2008) **Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?** *Annu Rev Neurosci* 31: 247–269.
97. Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P. (2012) **The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service,** *Brain* 135:1778–1785.
98. Wang X, Kimbrel EA, Ijichi K, Debayon Paul D, Lazorchak A, Chu J, Kouris N, Yavarian G, Lu S, Pachter J, Crocker S, Lanza R, Xu R. (2014) **Human ESC-derived MSCs outperform bone marrow MSCs in the treatment of an EAE model of multiple sclerosis** *Stem Cell Reports* 3(1): 115–130.
99. Warren S, Warren K. (2001) **Multiple sclerosis.** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
100. World Health Organization. (2008) **Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008.** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
101. Yadav YR, Nishtha Y, Sonjjay P, Vijay P, Shailendra R, Yatin K. (2017) **Trigeminal Neuralgia.** *Asian J Neurosurg* 12(4): 585-597.
102. Yamout B, Hourani R, Salti H, Barada W, El-Hajj T, Al-Katoubi A, Herlopian A, Baz EK, Mahfouz R, Khalil-Hamdan R, Kreidieh NMA, El-Sabban M, Bazarbachi A. (2010) **Bone marrow mesenchymal stem cell**

**transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study.** *J Neuroimmunol* 227: 185–189.

103. Yousefi F, Arab FL, Saeidi K, Amiri H , Mahmoudi M. (2019) **Various strategies to improve efficacy of stem cell transplantation in multiple sclerosis: Focus on mesenchymal stem cells and neuroprotection.** *Journal of Neuroimmunology* 328: 20-34.

### **Ελληνική Βιβλιογραφία**

104. Αμανετοπούλου Σ. (2007) **Βλαστικά κύτταρα και ο ρόλος τους στη βιολογία και παθολογία του πνεύμονα.** Διπλωματική εργασία, Πανεπιστήμιο Πατρών.
105. Γεωργάτος Σ, Κούκλης Π, Λαζαρίδης Γ, Μελιδώνη Α. (2008) **Τα Βλαστικά Κύτταρα.** Εκδ. Εφύρα, pp. 69-91.
106. Ζιάβρα Δ. (2007) **Χαρακτηρισμός μεταμοσχευμένων βλαστικών κυττάρων σε μοντέλο μυός της νόσου Parkinson.** Διπλωματική εργασία, Πανεπιστήμιο Πατρών.
107. Κεκάτος Ε. (2001) **Σκλήρυνση κατά πλάκας, Φυσικοθεραπευτική φροντίδα.** Εκδ. Παρισιάνου Α.Ε. ISBN: 960-394-077-1, pp. 11-28.
108. Κρητικός Α. (2014) **Αξιολόγηση της χρήσης των βλαστικών κυττάρων της γέλης του Wharton για δοκιμές τοξικότητας.** Διπλωματική εργασία, Πανεπιστήμιο Πατρών.
109. Λογοθέτης Ι. (1988) **Νευρολογία.** University Studio Press, 2<sup>η</sup> εκδ., pp. 509-513.
110. Μέρη ΔΚ. (2016) **Ο ρόλος των μεταγραφικών παραγόντων Coup TF στη διαφοροποίηση των νευροβλαστικών κυττάρων.** Διπλωματική εργασία, Πανεπιστήμιο Πατρών.
111. Σάββας ΑΠ. (1989) **Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας.** Εκδ. Κυριακίδη, 4<sup>η</sup> έκδοση.Φ

112. Σακελλάρη Ι. (2013). Εφαρμογές της αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων σε αυτοάνοσα νοσήματα. *Haema* 4(3): 275-282.