



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Διευθυντής: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ Αντι-TNF- $\alpha$  ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ**  
**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**ΚΑΛΤΣΟΝΟΥΔΗΣ Σ. ΕΥΡΙΠΙΔΗΣ**  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΟΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Διευθυντής: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ Αντι-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ**  
**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**ΚΑΛΤΣΟΝΟΥΔΗΣ Σ. ΕΥΡΙΠΙΔΗΣ**  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΟΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καλτσονούδη Ευριπίδη: 31-10-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 653<sup>α</sup>/3-2-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας

Μέλη

Αργυροπούλου Μαρία Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Βούλγαρη Παρασκευή Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-4-2009

«Νευρολογικές εκδηλώσεις των αντι-TNF- $\alpha$  παραγόντων σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα»

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** : 771<sup>α</sup>/28-11-2014

1. Αργυροπούλου Μαρία Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Κιόρτσης Δημήτριος –Νικηφόρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Κυρίτσης Αθανάσιος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Βούλγαρη Παρασκευή Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Κονιτσιώτης Σπυρίδωνας Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ζήκου Αναστασία Λέκτορας Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 15-12-2014

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος



Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής δεν θα ήταν εφικτή δίχως τη πολύτιμη βοήθεια πολλών ανθρώπων.

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω των επιβλέποντα της παρούσας διατριβής κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο, Καθηγητή Παθολογίας/Ρευματολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου τη διατριβή αυτή και για τη συνεχή παρουσία του δίπλα μου από το ξεκίνημα της ειδικότητάς μου ως ρευματολόγος. Η πολυεπίπεδη βοήθειά του όλα αυτά τα χρόνια ήταν πολύτιμη και συντέλεσε όχι μόνο στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής αλλά και γενικότερα στην εκπαίδευσή μου στη ρευματολογία.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη κα. Παρασκευή Β. Βούλγαρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας, για τις πολύτιμες συμβουλές της καθόλη τη διάρκεια της εργασίας αυτής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη κα. Μαρία Ι. Αργυροπούλου, Καθηγήτρια Ακτινολογίας, για την επιμέλεια των απεικονιστικών στοιχείων, τα οποία ήσαν απαραίτητα για την ολοκλήρωση της διατριβής μου αυτής.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το κ. Σπυρίδων Κονιτσιώτη για τις πολύτιμες συμβουλές του στο νευρολογικό κομμάτι της διατριβής.

Σημαντική ήταν και η συμβολή της κας Γιαννούτσου Αικατερίνης, στην επεξεργασία των κειμένων την οποία επίσης ευχαριστώ θερμά.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό της Ρευματολογικής Κλινικής για την πολύτιμη βοήθειά τους και υποστήριξη καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ.	12
– Κυτταροκίνες		12
– Ταξινόμηση κυτταροκινών		13
– Εισαγωγή των κυτοκινών στην θεραπεία (Ανοσοπαρέμβαση)		15
2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (TNF)		15
– Ιστορική αναδρομή του TNF		16
– TNF- $\alpha$		17
– TNF- $\beta$		18
– Υπεροικογένεια του TNF		18
– Δομή του γονιδίου του TNF		18
– Μορφές του TNF		19
– Υποδοχείς του TNF		19
– Βιολογικές δράσεις του TNF		20
– Μηχανισμοί δράσης του TNF		23
– Λειτουργίες του TNF		24
– Συνοπτικά, η δράση του TNF- $\alpha$		24
– Τρόπος λειτουργίας του TNF		25
– Διαφορές του TNFR-1 και TNFR-2		28
– TNFR-1		29
– TNFR-2		30
– Ο αντιφατικός ρόλος του TNF στο ΚΝΣ		30
3. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		31
– Ο ρόλος του TNF στη ΡΑ		32
4. ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ		33
5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNF- $\alpha$ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		34

6.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNF-α ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ	35
7.	ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	36
–	Διάγνωση και διαφορική διάγνωση της MS	39
–	Παθολογοανατομικά ευρήματα στην MS	41
–	Η κλινική χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας στην MS	42
–	Η πορεία της MS	42
–	Ανοσο-παθγένεια της MS	43
–	Ο ρόλος των κυτοκινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα	45
–	Οι κυτοκίνες στην ανοσολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης	46
–	Μελέτες σχετικά με τις κυριότερες κυτοκίνες στην σκλήρυνση κατά πλάκας	47
8.	ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΟΥ TNF-α ΣΤΗ MS	48
–	Κλινικά στοιχεία	49
–	Στοιχεία από ζωικά μοντέλα	49
9.	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ANTI-TNF-α ANΤΙΣΩΜΑΤΑ	51
10.	ANTI-TNF-α ANΤΙΣΩΜΑΤΑ	51
11.	ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ANTI-TNF –α ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	52
12.	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ANTI-TNF	52
13.	ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΙ ANTI-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ	53
14.	ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ANTI-TNF- α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	56
15.	ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ ANTI-TNF ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	58
16.	ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΙ ΟΙ ANTI-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ;	66
17.	TNF-α ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	67
	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>68</b>
1.	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>68</b>
2.	<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	<b>69</b>
3.	<b>ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ</b>	<b>70</b>



4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	72
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	78
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΕΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ	83
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	84
SUMMARY	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88

---

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## 1. Εισαγωγή

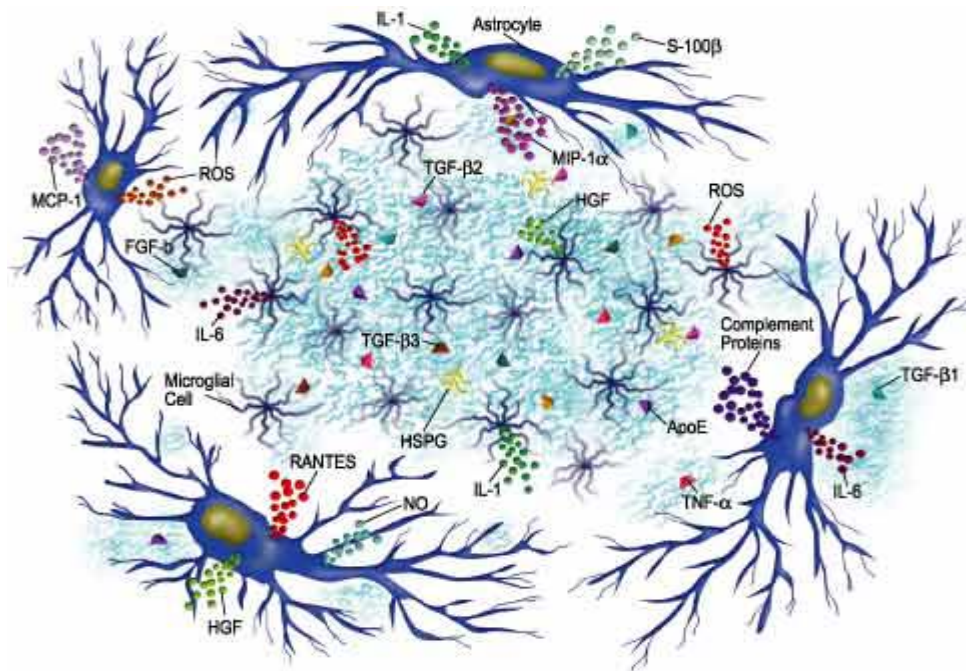
Ο οργανισμός προκειμένου να αμυνθεί από την εισβολή διαφόρων μικροοργανισμών και ξένων σωμάτων, ανέπτυξε διάφορους μηχανισμούς άμυνας. Οι μηχανισμοί αυτοί απαρτίζονται από την «μη ειδική» και την «ειδική» ανοσολογική απάντηση. Στην ειδική ανοσολογική απάντηση οι ξένοι εισβολείς (μικροοργανισμοί) αναγνωρίζονται μέσω ειδικών πρωτεϊνών που ονομάζονται αισθητήρες και υποδοχείς. Τα κύτταρα που συμμετέχουν στην ειδική ανοσολογική απάντηση είναι τα λεμφοκύτταρα τα οποία παράγονται από τα πρωτογενή λεμφικά όργανα (μυελός των οστών, θύμος αδένας) και ενεργοποιούνται στα δευτερογενή που είναι οι λεμφαδένες και ο σπλήνας. Τα κύτταρα αυτά είναι:

- Τα T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα
- Τα T- κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα
- Τα B λεμφοκύτταρα
- Τα NK κύτταρα

Στη ειδική ανοσολογική απάντηση συμπεριλαμβάνονται επίσης τα μακροφάγα, τα πλασματοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα κ.α

### Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες αποτελούν πρωτεϊνικά μηνύματα τα οποία ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη του ξενιστή, και συμμετέχουν τόσο στην ειδική όσο και στη μη ειδική ανοσολογική απάντηση. Παράγονται από μια ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού και του μη ανοσοποιητικού συστήματος και δρουν ως αυτοκρινείς – παρακρινείς παράγοντες που ασκούν ορμονικές δράσεις σε όργανα και ιστούς με σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή. Αποτελούν δηλαδή τους βιολογικούς ρυθμιστές – τροποποιητές της ανοσολογικής απόκρισης, με σημαντικό ρόλο στη δράση των T- λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων. (σχήμα 1.)



**Σχήμα 1.** Απεικόνιση των μορίων των κυταροκινών

Οι κυταροκίνες περιλαμβάνουν:

1. Τις μονοκίνες οι οποίες παράγονται από τα μακροφάγα και είναι:

- Ιντερλευκίνη – 1 (IL-1)
- TNF (TNF-α)
- Ιντερφερόνη – α και β (INFα-β)
- Παράγοντες ανάπτυξης αποικιών

2. Τις λεμφοκίνες που παράγονται από τα ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα και είναι:

- IL-2, IL-4, IL-5, IL-10
- Παράγοντες ανάπτυξης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων
- Λεμφοτοξίνη
- INF-γ

### Ταξινόμηση κυταροκινών

Οι κυταροκίνες ταξινομούνται σε οικογένειες λόγω ομοιοτήτων στην δομή τους.

Οι διακριτές αυτές οικογένειες είναι:

- α) η οικογένεια αιμοποιητίνης
- β) η οικογένεια του TNF
- γ) η οικογένεια της IL-1
- δ) η οικογένεια των χημειοκινών
- ε) η οικογένεια του PDGF και TGFG

Η οικογένεια του TNF περιλαμβάνει τον TNF-α, LTα, LTβ, τα συνδεδετικά μόρια CD40L, CD30L, FAST και το μόριο CD27L

Οι κυταροκίνες ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση επομένως, είναι φυσικό η παραγωγή και η δράση τους να επηρεάζει την εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων τα οποία άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν με τη σειρά τους το ανοσοποιητικό σύστημα. Τόσο η παραγωγή των κυταροκινών όσο και η έκφραση των αντίστοιχων υποδοχέων τους, αναφέρεται ότι παρουσιάζει διαφορές σε μια σειρά νοσημάτων. Δεδομένου ότι οι κυταροκίνες παίζουν ένα σημαντικό βιολογικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση έναντι ξένων αντιγόνων θα πρέπει επίσης ν' αναμένεται η συμμετοχή τους στην ανοσοαπάντηση έναντι ίδιων αντιγόνων, δηλαδή σε καταστάσεις όπως αυτές των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι κυταροκίνες εμφανίζονται επίσης σε περιπτώσεις οξείας φλεγμονής άρα λογικά συμμετέχουν και σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τέλος επειδή οι κυταροκίνες συνιστούν αυξητικούς παράγοντες για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναμένεται να επηρεάζουν την ανάπτυξη (αναστέλλουν) λεμφικών ή μυελωδών κακοηθειών.

Ειδικότερα η IL-1 και ο TNF συμμετέχουν σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις (τοπικές ή γενικευμένες) και αυτή τους η συμμετοχή ενδέχεται να διαιωνίζει χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες όπως αυτό συμβαίνει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι γνωστό ότι η απελευθέρωση IL-1 και TNF ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, με αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων σε αυτά, γεγονός που επιτρέπει την διαπίδυση των φλεγμονωδών κυττάρων στους ιστούς. Είναι επίσης γνωστό ότι οι λοιμώξεις από κατά Gram αρνητικά βακτήρια μπορεί να οδηγήσουν σε ένα οξύ σύνδρομο (που χαρακτηρίζεται από πυρετό, διάρροια, υποτονικότητα και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) – ενδοτοξικό σοκ. Οι βακτηριακές τοξίνες που ευθύνονται για την αντίδραση αυτή φαίνεται να προκαλούν την παραγωγή IL-1 και TNF. Υπέρ αυτού

συνηγορεί το γεγονός ότι ο TNF παράγεται σε μεγάλα ποσά από τα μακροφάγα όταν αυτά διεγερθούν από πολυσακχαρίτες. Μετά από ένεση ενδοτοξίνης σε πειραματικά μοντέλα, έχει επίσης παρατηρηθεί ότι εμφανίζονται μεγάλα ποσά TNF στην κυκλοφορία μέσα σε λίγα λεπτά που φθάνουν το μέγιστο σε 1-2 ώρες.

### **Εισαγωγή των κυτοκινών στην θεραπεία (Ανοσοπαρέμβαση)**

Το ενδιαφέρον για την θεραπεία με κυταροκίνες έγκειται τόσο στην δυνατότητα χρησιμοποίησης αυτών των ιδίων όσο και στην ανάγκη αναστολής της παραγωγής ή της δράσης τους. Δεδομένου όμως ότι οι ίδιες ουσίες ρυθμίζουν φυσιολογικά την ανοσολογική απάντηση, είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστεί η ανώμαλη παραγωγή και η δράση των κυταροκινών χωρίς να παραβλέπεται η φυσιολογική τους δράση. Η διάθεση των κυταροκινών σε φυσική ή ανασυνδυασμένη μορφή από φαρμακοβιομηχανίες και εταιρείες παραγωγής βιολογικών φαρμάκων, επιτάχυνε την εισαγωγή των παραγόντων αυτών στην ανοσοθεραπεία. Η ένδειξη ότι εμπλέκονται σε χρόνιες φλεγμονώδη διεργασίες, προωθεί επίσης το ενδιαφέρον για φυσικούς και συνθετικούς αναστολείς. Έτσι, πολλές κυταροκίνες έχουν ήδη εισέλθει στη θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών με αντιπροσωπευτικότερο δείγμα τις ιντερφερόνες, τους παράγοντες διαφοροποίησης του αιμοποιητικού συστήματος, τις ιντερλευκίνες και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων. Η δε συνδυασμένη δράση των κυτοκινών αυτών καθώς επίσης και άλλων κυτταρολυτικών φαρμάκων συνιστά ειδικά θεραπευτικά σχήματα που διερευνώνται με αυξημένους ρυθμούς.

## **2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (TNF)**

Ο TNF είναι ένα μόριο με μεγάλο επιστημονικό – ερευνητικό ενδιαφέρον. Είναι μια κυταροκίνη με πλειοτροπικές δράσεις σε πολλαπλά μονοπάτια του ανθρώπινου οργανισμού. Το όνομα του επήλθε από την ικανότητα του να προκαλεί συρρίκνωση και καταστολή σε ορισμένες μορφές όγκων ενώ παράλληλα συμμετέχει ενεργά στη φλεγμονώδη διεργασία μέσω σύνδεσης του με ειδικούς υποδοχείς. (TNF R)

Ο TNF λοιπόν, είναι μια πλειοτρόπος κυταροκίνη μείζονος σημασίας για τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, καθώς και μέρος μιας ομάδας κυτοκινών οι

οποίες επάγουν την αντίδραση οξείας φάσης του οργανισμού. Παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα, αν και μπορεί να παραχθεί με πολλούς άλλους τύπους κυττάρων, όπως CD4 + λεμφοκύτταρα, NK κύτταρα και νευρώνες. (σχήμα 2.)

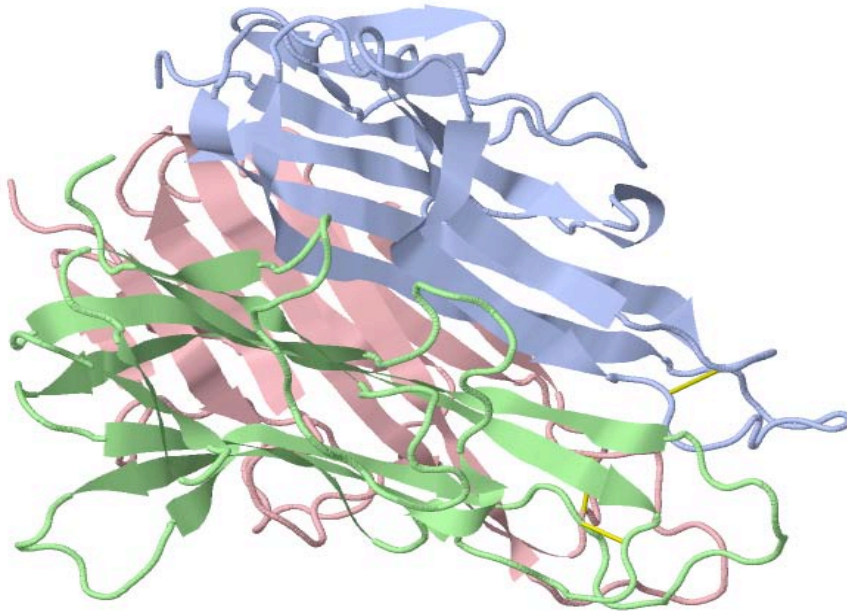


Figure 1

**Σχήμα 2.** Η Τριμερής δομή του TNF άλφα, που παράγεται από *Mus musculus* , Τα διαφορετικά χρώματα αντιπροσωπεύουν διαφορετικά μονομερή. Baeyens, KJ et al. (1999).

### Ιστορική αναδρομή του TNF

Ήδη από τις αρχές του 18<sup>ου</sup> αιώνα, υπάρχουν αναφορές για την ύπαρξη ενός βιολογικού παράγοντα ο οποίος αποτελεί μεσάζον μόριο για διάφορες ογκοεκρωτικές ιδιότητες – δράσεις, οι οποίες προκύπτουν μετά από παρατηρήσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς οι οποίοι όταν εκτίθονταν σε μικροβιακή λοίμωξη υφίσταντο σε ορισμένες περιπτώσεις συρρίκνωση του όγκου.

Το 1968 ο Dr Gale A. Granger από το πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας ανέφερε μια πρωτεΐνη με κυτταροτοξικές ιδιότητες, η οποία παραγόταν από λεμφοκύτταρα και την ονόμασε λεμφοτιξίνη. Λίγα χρόνια αργότερα το 1975 ο Δρ Lloyd Old στο Sloan-Kettering Memorial Cancer Center της Νέας Υόρκης, ανέφερε μια άλλη

κυτταροτοξική πρωτεΐνη με δράσεις οι οποίες πιθανώς παραγόντουσαν από τα μακροφάγα [14].

Αργότερα σε πειραματικά μοντέλα δείχτηκε ότι η πρωτεΐνη που αργότερα ονομάστηκε « Tumor Necrosis Factor ή παράγοντας νέκρωσης των όγκων» απελευθερωνόταν στην κυκλοφορία και προκαλούσε ταχεία νέκρωση και μείωση σε ορισμένους όγκους. Η νεκρωτική ικανότητα του TNF δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα σε όλα τα είδη όγκων και οι θεραπευτικές προοπτικές, δεν μπορούσαν να υλοποιηθούν λόγω της συστηματικής τοξικότητας που προκαλούσε όταν χορηγούνταν σε δραστικές συγκεντρώσεις. Ο TNF-α και ο TNF-β αποτελούν δύο δομικά και λειτουργικά όμοιες πρωτεΐνες, οι οποίες απομονώθηκαν το 1984 από ενεργοποιημένα μακροφάγα και T-λεφοκύτταρα, αντίστοιχα.

### **TNF-α**

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο TNF-α είναι μια κυτοτοξική μονοκίνη η οποία παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα όταν αυτά διεγείρονται από μια βακτηριακή ενδοτοξίνη. Παράγεται επίσης και από μια ποικιλία κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων των T και B λεμφοκυττάρων των NK κυττάρων καθώς και από άλλους τύπους κυττάρων όταν και αυτά διεγείρονται από κάποια ενδοτοξίνη ή από κάποια βακτηριδιακή λοίμωξη.

Ο TNF-α συμμετέχει στη φλεγμονή, στην επούλωση των τραυμάτων και στην αναμόρφωση των ιστών και ονομάζεται επίσης καχεκτίνη.

Μετά από έγχυση μικροοργανισμών ή ενδοτοξίνης στον ορό του αίματος (αιματική κυκλοφορία) ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα TNF-α. Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων TNF-α σε ζωικά μοντέλα προκαλεί σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια και αιμορραγική νέκρωση των ιστών. Επίσης, μέσω επιστράτευσης των λευκοκυττάρων, επάγει αγγειογένεση και προωθεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του συνδετικού ιστού.

Ο βιολογικός ρόλος του TNF-α και του TNF-β είναι λίγο πολύ όμοιος και οι δομές τους έχουν καθοριστεί ως τριμερή.



## **TNF-β**

Ο TNF-β ή λυμφοτοξίνη, είναι μια πρωτεΐνη μήκους 25 kD, της οποίας η σύνθεση στηρίζεται στα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα. Μπορεί να οδηγήσει καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση, να προκαλέσει έκφραση ορισμένων γονιδίων, να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του συνδετικού ιστού και τέλος μπορεί να μιμείται τις περισσότερες από τις δράσεις του TNF-α. Συμμετέχει στη φλεγμονώδη διεργασία και σε καταστάσεις όπως η απόρριψη μοσχεύματος.

Ο TNF-β μπορεί να συνδεθεί και με τους δύο υποδοχείς του TNF [55kD και 80 kD] προκαλώντας κυτταρικό θάνατο σε κάποιες περιπτώσεις και προστασία των κυττάρων σε άλλες περιπτώσεις. Επιτελεί μεσάζοντα ρόλο για τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, τα φυσικά φονικά κύτταρα και τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε να επιτυγχάνουν το τελικό «χτύπημα» του στόχου τους.

## **Υπεροικογένεια του TNF**

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 19 μέλη της υπεροικογένειας του TNF. Αρκετά από τα μέλη αυτής έχει δείχτεί ότι συμμετέχουν στην ρύθμιση της κυτταρικής απόπτωσης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής επιβίωσης, καθώς και της διαφοροποίησης των κυττάρων με διαδικασίες που δεν έχουν ακόμη πλήρως ξεκαθαριστεί.

Ο ρόλος του TNF στην ανοσολογική ρύθμιση στηρίζεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες από τις κυτταροκίνες της υπεροικογένειας του TNF παράγονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

## **Δομή του γονιδίου του TNF**

Μετά την απομόνωση cDNA κλώνων και την μετάφραση τους σε στελέχη E.Coli έγινε η κλωνοποίηση του TNF. Βρέθηκε ότι το γονίδιο του αποτελείται από τέσσερα εξόνια, τα οποία κωδικοποιούν ένα πρόδρομο προϊόν από 230 αμινοξέα. Στην πορεία της ωρίμανσης του προϊόντος αποκόπτεται μια μεγάλη αλληλουχία αυτών και παραμένουν στην τελική του μορφή 157 αμινοξέα.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τον TNF βρίσκονται στενά συνδεδεμένα με το χρωμόσωμα 6 και πιο συγκεκριμένα στη θέση 6p23-q12. Το γονίδιο του TNF-α είναι ένα μονόκλωνο γονίδιο το οποίο βρίσκεται μετά το γονίδιο του TNF-β στο κοντό άκρο του χρωμοσώματος-6. Το μήκος του είναι γύρω στα 3kD και αποτελείται από 4 εξόνια. Το mRNA του TNF-α μεταγράφεται σε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων. Το πέμπτο άκρο του γονιδίου του περιέχει αρκετή από την αλληλουχία του ενισχυτή kB καθώς και ένα MCH class II όπως το « Υ box» . Τέλος ο TNF-α συναντάται σε δύο μορφές, την διαλυτή και την διαμεμβρανική μορφή και με διαφορετικό ρόλο για την κάθε μία από αυτές τις μορφές.

### **Μορφές του TNF**

Συντίθεται σαν ένα μονομερές τύπου 2 διαμεμβρανική πρωτεΐνη (tmTNF) το οποίο εισάγεται εντός της μεμβράνης ως ομοτριμερές και διασπάται από μεταλλοπρωτεϊνάσες του TNF άλφα μετατρεπτικού ενζύμου (TACE, ADAM17) σε μια 51 kDa διαλυτή κυκλοφορούσα τριμερή μορφή (solTNF). Τόσο tmTNF όσο και ο solTNF είναι βιολογικώς δραστικές ουσίες, και μπορεί να συντεθούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) από μικρονευρογλοία, αστροκύτταρα, και ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων [15 - 17] .

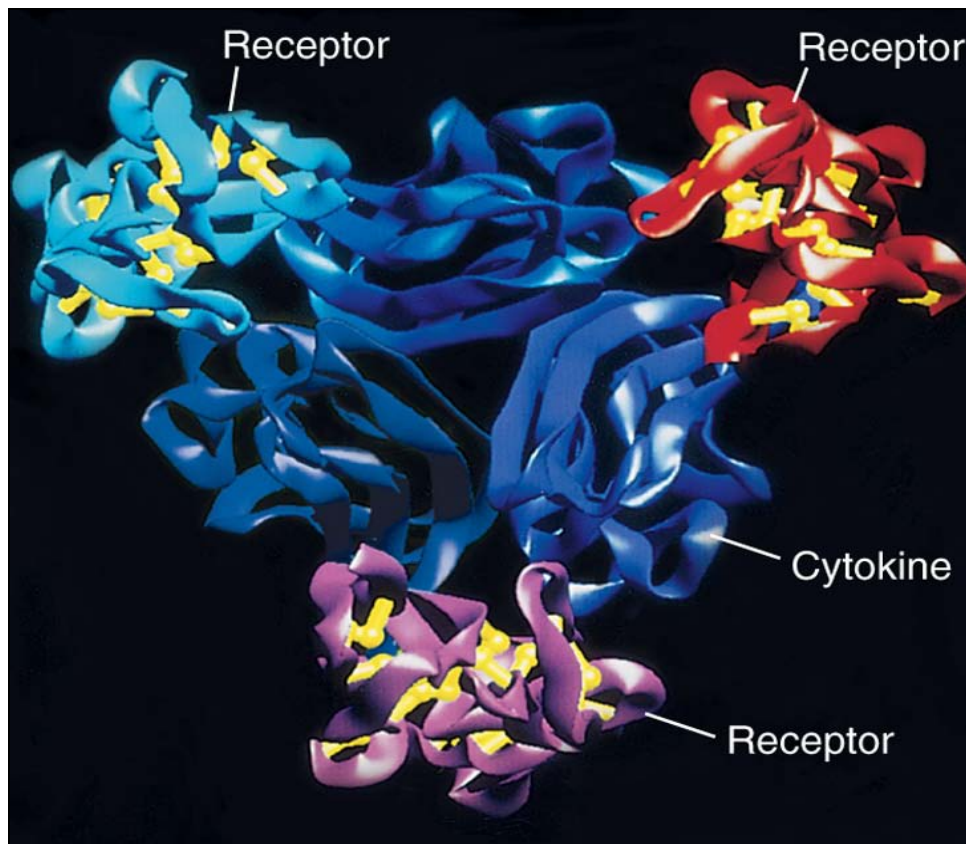
Η ισορροπία μεταξύ tmTNF και solTNF σηματοδότησης επηρεάζεται από:

1. τον τύπο των κυττάρων,
2. την κατάσταση της ενεργοποίησης του κυττάρου,
3. το ερέθισμα που προκαλεί την παραγωγή του TNF,
4. την δραστικότητα TACE,
5. και την έκφραση των ενδογενών αναστολέων TACE που οδηγεί τα TNF μεσολαβούμενα αποτελέσματα σε κυτταρική βιωσιμότητα [18,19].

### **Υποδοχείς του TNF**

Επί του παρόντος έχουν αναγνωρισθεί δύο διακριτοί TNF-α υποδοχείς: Ο TNFR-1 (55 KD) και ο TNFR-2 (75 KD). Αμφότεροι οι TNFR 1,2 εκφράζονται στα περισσότερα είδη

κυττάρων. Η ενεργοποίηση των TNF- $\alpha$  υποδοχέων προκαλεί ενεργοποίηση των κυττάρων ή αποπτοτικό κυτταρικό θάνατο (Σχήμα 3).



**Σχήμα 3.** Απεικονίζονται οι υποδοχείς δέσμευσης του TNF

Ο TNF- $\alpha$  που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα κύτταρα έχει σχήμα σαν πυραμίδα και τα σημεία δέσμευσης με τον υποδοχέα βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας (σχήμα 2,3).

Η ενεργοποίηση του TNFR-1 είναι πιο σημαντική για τη λειτουργία του TNF από ότι η ενεργοποίηση του TNFR-2.

### **Βιολογικές δράσεις του TNF**

Οι βιολογικές δράσεις του TNF- $\alpha$  ποικίλλουν και οι μηχανισμοί με τους οποίους λειτουργεί είναι αρκετά περίπλοκοι. Έτσι και ενώ από τη μια συνεισφέρει στην αντίδραση σε ορισμένα είδη λοιμώξεων, από την άλλη προκαλεί παθολογικές

επιπλοκές. Επιτελεί λοιπόν αντιφατικούς ρόλους κάτι που μπορεί να οφείλεται στην ποικιλία των ουδών σηματοδότησης που ενεργοποιούνται.

Στους ποικίλους θεραπευτικούς ρόλους του TNF-α συμπεριλαμβάνονται:

1. η ανοσοδιέγερση
2. η αντίσταση σε λοιμογόνους παράγοντες
3. η αντίσταση σε ορισμένες μορφές όγκων
4. η ρύθμιση του ύπνου
5. η εμβρυική ανάπτυξη (σχήμα 4)

Από την άλλη παρασιτικές, βακτηριακές και ιικές λοιμώξεις φαίνεται να γίνονται πιο επικίνδυνες ή και θανατηφόρες λόγω της κυκλοφορίας του [20].

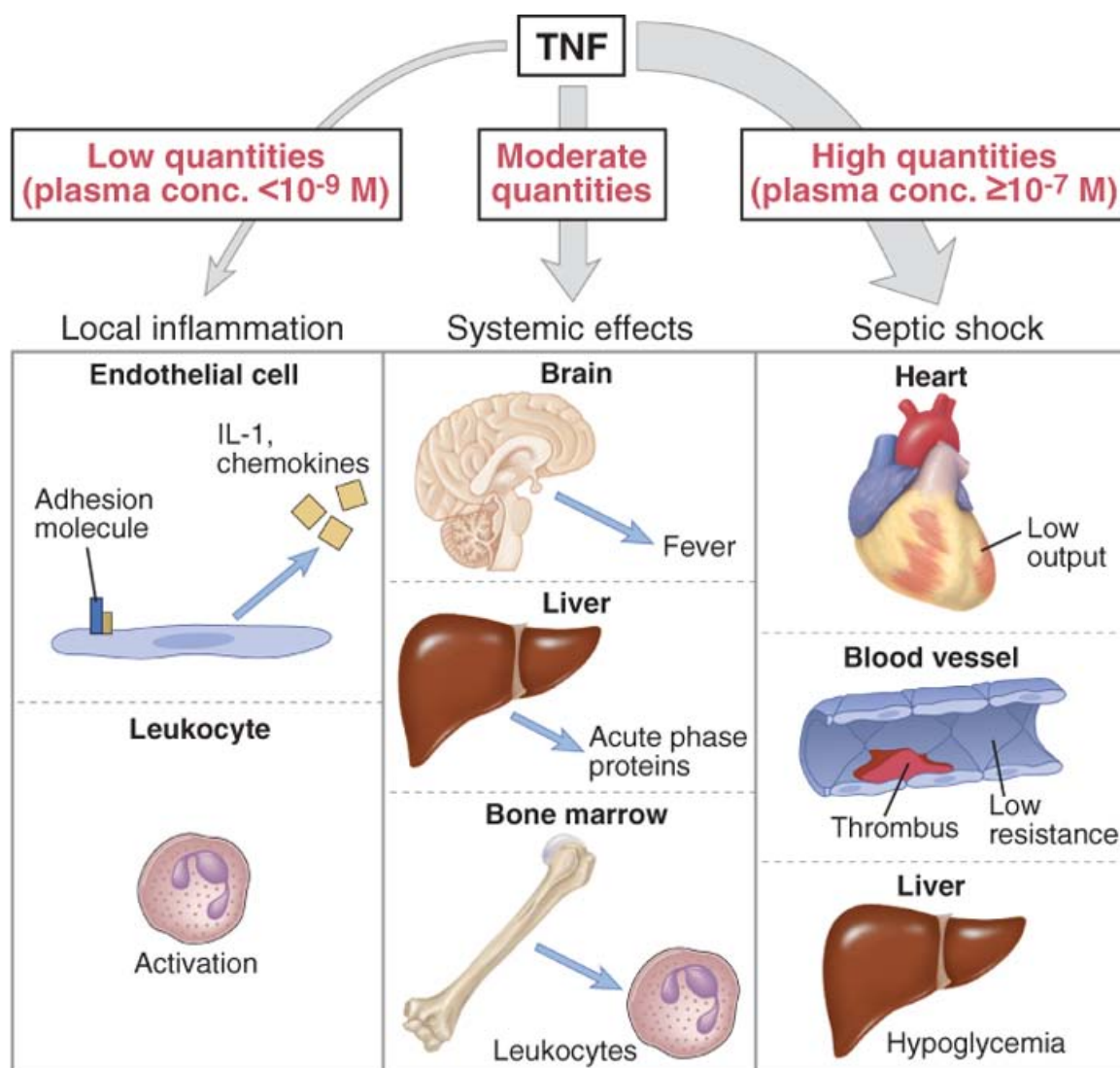
Παρά ταύτα, ο κυριότερος ρόλος του TNF-α φαίνεται να είναι ο ρόλος του έναντι στις λοιμώξεις. Σε πειραματικά μοντέλα στα οποία αφαιρέθηκε το γονίδιο που κωδικοποιεί τον TNF-α ή τον υποδοχέα του (TNFR), δείχτηκε ότι ο σημαντικότερος ρόλος του TNF-α είναι η συμμετοχή του στο ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και η κατάλληλη φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού. Φαίνεται λοιπόν ότι για την εμφάνιση των επιβλαβών δράσεων του TNF, πρέπει να υφίστανται ορισμένες συνθήκες όπως η υπερβολική αντίδραση του ξενιστή, ή η δυσλειτουργία των φυσικών αυτορυθμιζόμενων δικτύων του οργανισμού.

Ο TNF συμβάλλει έναντι των λοιμώξεων μέσω:

1. Ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων
2. Ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
3. Ενδυνάμωσης – ενίσχυσης των μακροφάγων
4. Ενίσχυσης των NK κυττάρων
5. Διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος [20] (σχήμα 3)

Επίσης ο TNF εμπλέκεται σε ποικίλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η RA οι SpA η απόρριψη μοσχεύματος έναντι του ξενιστή κ.α. Επιπλέον, παρουσιάζει κυτταροτοξικότητα έναντι κακοήθων κυττάρων και ειδικά σε συνδυασμό με ιντερφερόνη. Λόγω όμως της τοξικότητας που προκαλούν οι θεραπευτικές δόσεις του TNF, έγιναν προσπάθειες να μειωθεί η τοξικότητα του μέσω μεταλλάξεων στο γονίδιο του. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα από τη μετάλλαξη αυτή (σε πειραματικά μοντέλα) ήσαν απογοητευτικά. Επίσης ο TNF-α συμμετέχει στη ρύθμιση του ύπνου με το αντίστοιχο mRNA να παράγεται σε ημερήσιο ρυθμό στον εγκέφαλο, και τα

υψηλότερα επίπεδα να παρουσιάζονται κατά τα άκρα των περιόδων του ύπνου. Σε πειραματικά μοντέλα δείχτηκε μείωση του ύπνου όταν απουσίαζε ο TNFR-1. Τέλος ο TNF προκαλεί νεκρωτικό ή αποπτοτικό κυτταρικό θάνατο. Έτσι, πρωταρχικός ρόλος του TNF είναι η ρύθμιση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (σχήμα 4).



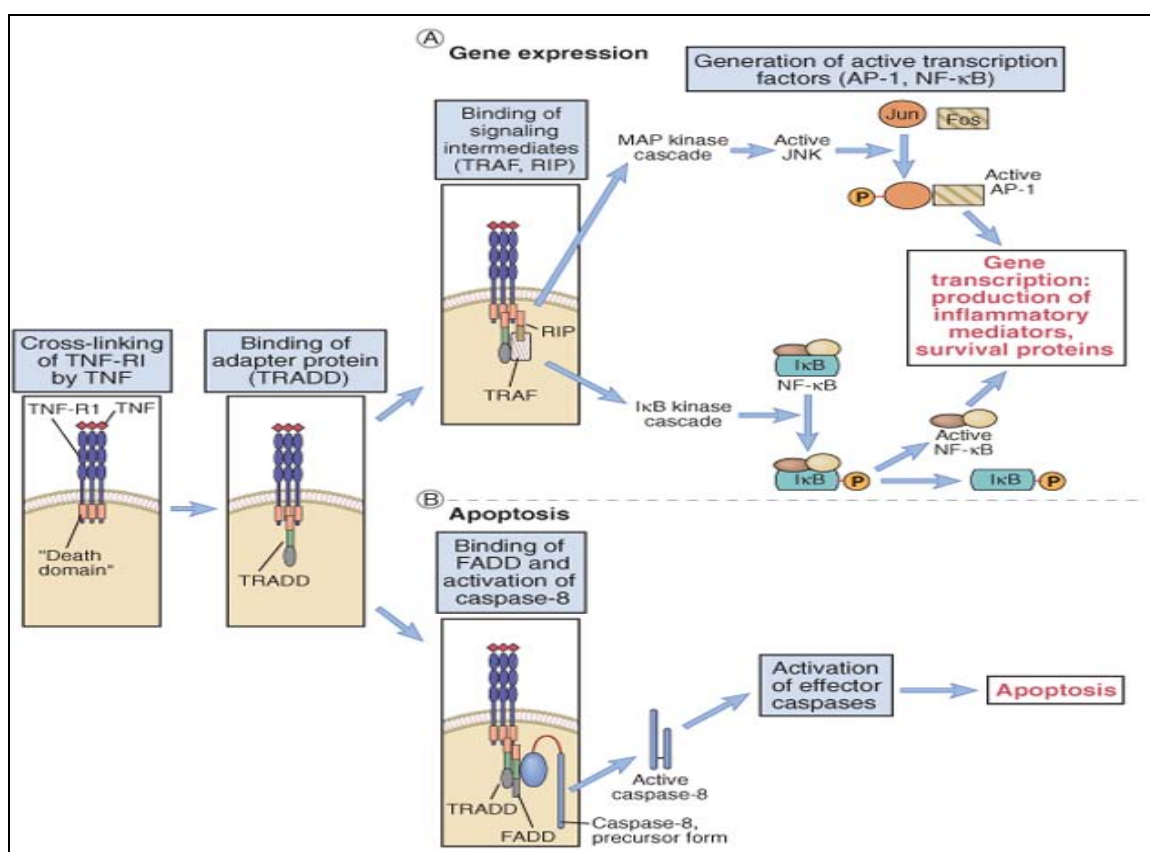
**Σχήμα 4.** Απεικονίζονται οι βιολογικές δράσεις του TNF-α σε διάφορα όργανα και ιστούς.

Οι βιολογικές δράσεις του TNF-α φαίνεται ότι είναι εξαρτώμενες από την ποσότητα παραγωγής του. Έτσι όταν ο TNF-α παράγεται σε μικρές ποσότητες  $< 10^{-9}$  M τότε προκαλεί τοπικές φλεγμονώδεις διεργασίες. Όταν παράγεται σε μέτριες ποσότητες

τότε προκαλεί συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετό, αδυναμία, καταβολή, παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP) και λευκοκυττάρωση. Όταν όμως παράγεται σε πολύ μεγάλες ποσότητες (συγκέντρωση πλάσματος  $> 10^{-7}$  M) τότε προκαλεί σηπτικό shock, καρδιακή δυσλειτουργία με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, αγγειοδιαστολή, θρόμβωση και υπογλυκαιμία. Δηλαδή προκαλεί καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

### Μηχανισμοί δράσης του TNF

Ο TNF- $\alpha$  ασκεί τις δράσεις του μέσω της σύνδεσης και της δημιουργίας συμπλέγματος ως τριμερή με τους υποδοχείς του οι οποίοι είναι παρόντες σε αυξημένους αριθμούς στις περισσότερες κυτταρικές μεμβράνες. (σχήμα 5.)



Σχήμα 5. Μηχανισμοί δράσης του TNF- $\alpha$

## Λειτουργίες του TNF

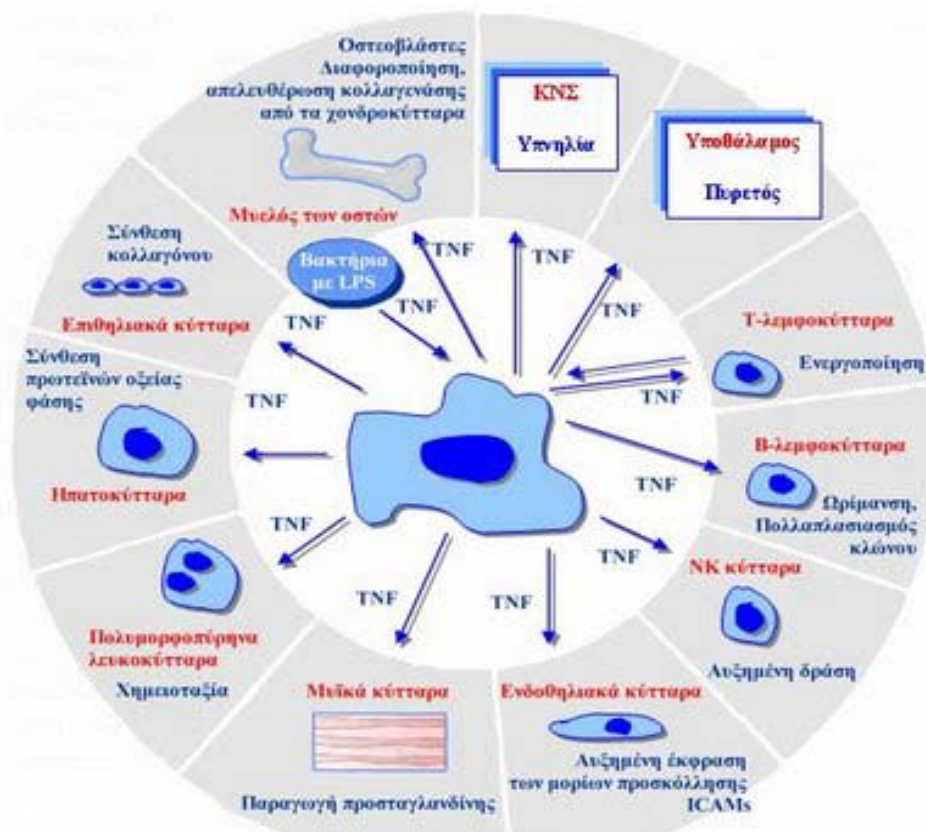
Η υπερπαραγωγή (απορρύθμιση της παραγωγής) του TNF-α έχει συσχετιστεί με μια σειρά αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η RA, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), νόσος Crohn, της νόσου Alzheimer, της σκλήρυνσης κατά πλάκας, του καρκίνου, την μείζονα κατάθλιψη, καθώς επίσης και με διάφορες διαταραχές των περιφερικών νεύρων [21,22]. Η εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων οφείλεται κατά κύριο λόγο σε γενετικούς παράγοντες και το γονίδιο του TNF είναι ένα από τα γονίδια που πιθανολογείται ότι ευθύνεται για την γενετική προδιάθεση ορισμένων από τα νοσήματα αυτά. Η δε προσπάθεια να ξεκαθαριστεί η πιθανότητα συσχέτισης των γενετικών διακυμάνσεων του TNF-α με την προδιάθεση ή / και τη συσχέτιση με τη σοβαρότητα αυτών των νοσημάτων, περιπλέκεται λόγω της θέσης του στο ανθρώπινο γονιδίωμα, δηλαδή την περιοχή του MHC. Η περιοχή αυτή, εκτός του ότι είναι πολύ πολυμορφική κωδικοποιεί ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση [23].

Ο TNF λοιπόν είναι μια ισχυρή προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια του TNF, από την οποία πολλά μέλη προάγουν φλεγμονώδη σηματοδότηση [24-26].

### Συνοπτικά, η δράση του TNF-α περιλαμβάνει:

1. Ενεργοποίηση πολλών κυττάρων τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής, όπως τα T και τα B λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες.
2. Αυξάνει την έκφραση (up regulation) άλλων κυτταροκινών όπως IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 GM-CSF και της οστεοπροτεγερίνης.
3. Διεγείρει την έκκριση χημειοκινών των λευκοκυττάρων από το ενδοθήλιο και τα μακροφάγα.
4. Αυξάνει την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, μεταλλοπρωτεϊνών, προσταγλανδινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής.
5. Διευκολύνει την προσέλκυση νέων κυττάρων στην εστία της φλεγμονής.

6. Για την ακρίβεια, αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.
7. Μεταβάλλει την υφή και το ρόλο του ενδοθηλίου, στρέφοντας την ισορροπία μεταξύ πηκτικών - αντιπηκτικών μορίων υπέρ της πήξης, διεγείροντας την παραγωγή θρομβομοδουλίνης.
8. Δρα ως ενδογενές πυρετογόνο στον υποθάλαμο και προκαλεί καχεξία (παλιά περιγραφόταν και ως καχεκτίνη).
9. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, αλλάζει τον τόνο των αγγείων και μειώνει τη συσταλτικότητα της καρδιάς προκαλώντας shock (σχήμα 6).

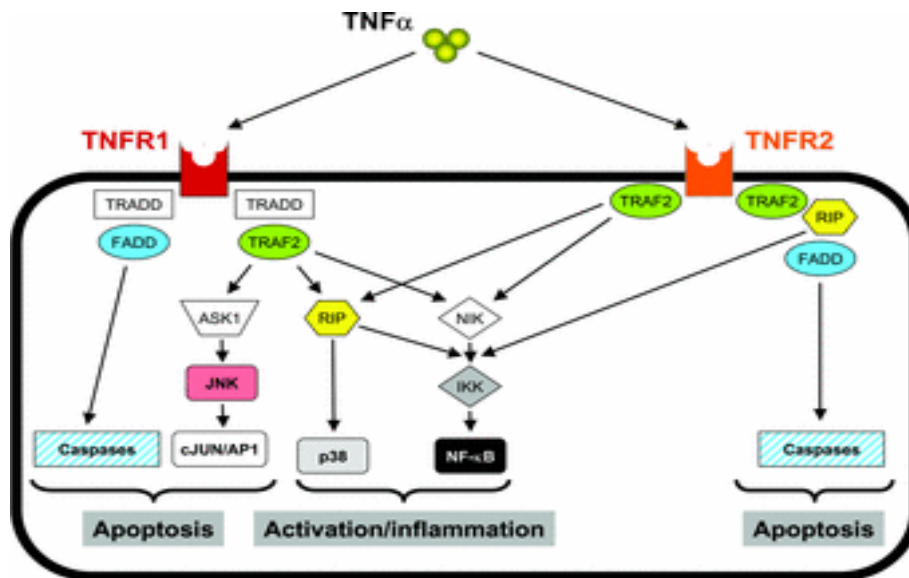


**Σχήμα 6.** Οι βιολογικές δράσεις του TNFα

### Τρόπος λειτουργίας του TNF

Λειτουργεί κυρίως μέσω της δέσμησης των υποδοχέων TNFRSF1A/TNFR1 και TNFRSF1B/TNFR2 (σχήμα 7).



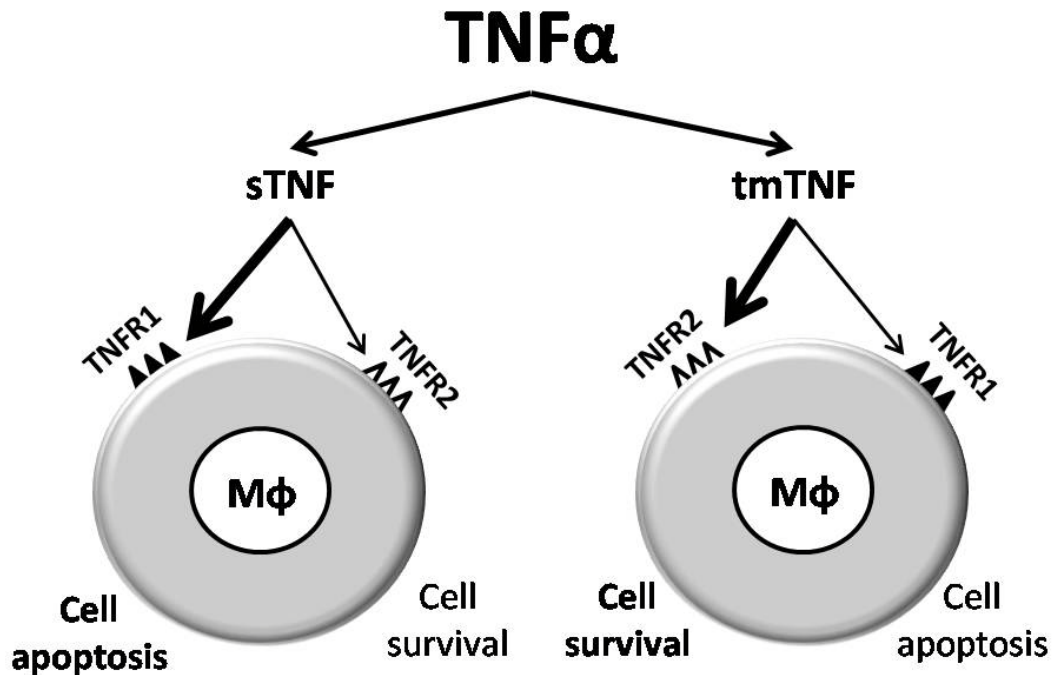


**Σχήμα 7.** Η δράση του TNFR-1 & TNFR-2

Η οικογένεια των πρωτεϊνών TNF περιλαμβάνει εκκρινόμενες κυτοκίνες και μεμβρανικές πρωτεΐνες που δεσμεύονται από υποδοχείς επιφάνειας. Μέλη αυτής της οικογένειας περιλαμβάνουν τον TNF-α, λεμφοτοξίνη -α (LT- α ή TNF- β), τον συνδέτη CD40, τον συνδέτη Fas και αρκετές άλλες πρωτεΐνες.

Ο TNF-α συντίθεται ως ένα μονομερές τύπου 2 διαμεμβρανική πρόδρομη πρωτεΐνη (tmTNF) με μοριακό βάρος 26 kDa. Ο tmTNF κυτταροπλασματικά στη συνέχεια διασπάται από τον TNF-α σε μετατρεπτικό ένζυμο (TACE, a matrix metalloprotease), απελευθερώνοντας το μόριο ως ένα 17 kDa διαλυτή πρωτεΐνη (sTNF).

Προκειμένου να εκτελούν τις βιολογικές λειτουργίες τους, τα μονομερή sTNF και tmTNF πρέπει να συγκεντρώνονται σε ομάδες των τριών, σχηματίζοντας ομοτρίμερη (τριμερή TNF) (Σχήμα 8).



**Σχήμα 8.** Απεικόνιση ομοτριμερών του TNF- $\alpha$

Τα μονομερή sTNF και tmTNF παράγονται από ένα ευρύ φάσμα κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, και ιδιαίτερα από ενεργοποιημένα μακροφάγα, T και B λεμφοκύτταρα, φυσικών φονικών κυττάρων, δενδριτικά κύτταρα και μονοκύτταρα. Εντός του ΚΝΣ, παράγονται από μικρογλοία, αστροκύτταρα και ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων. Οι sTNF και tmTNF είναι βιολογικά ενεργείς, και οι σχετικές ποσότητες τους καθορίζονται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού τύπου και της κυτταρικής κατάστασης ενεργοποίησης, προκαλώντας ερεθίσματα παραγωγής TNF- $\alpha$ , δραστικότητα TACE και την έκφραση των ενδογενών αναστολέων TACE [27].

Οι υποδοχείς sTNF και tmTNF αλληλεπιδρούν με δύο δομικά σχετιζόμενους, αλλά λειτουργικά διακριτούς TNF υποδοχείς: (TNFR), TNFR1 (p55, CD120a) και TNFR2 (p75, CD120b), σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών τύπων, μεσολαβώντας τις βιολογικές λειτουργίες τους (Σχήμα 8).

Η τριμερής δομή αυτών των υποδοχέων είναι παρόμοια με εκείνη της ενεργού κυτοκίνης TNFR1 και TNFR2. Είναι τύπου I διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που χαρακτηρίζονται από πλούσια σε κυστεΐνη εξωκυτταρική περιοχή, η οποία

μπορεί πρωτεολυτικά να διασπάται και να παράγουν διαλυτά θραύσματα υποδοχέα που μπορούν να λειτουργήσουν ως φυσικός TNF-α ανταγωνιστής.

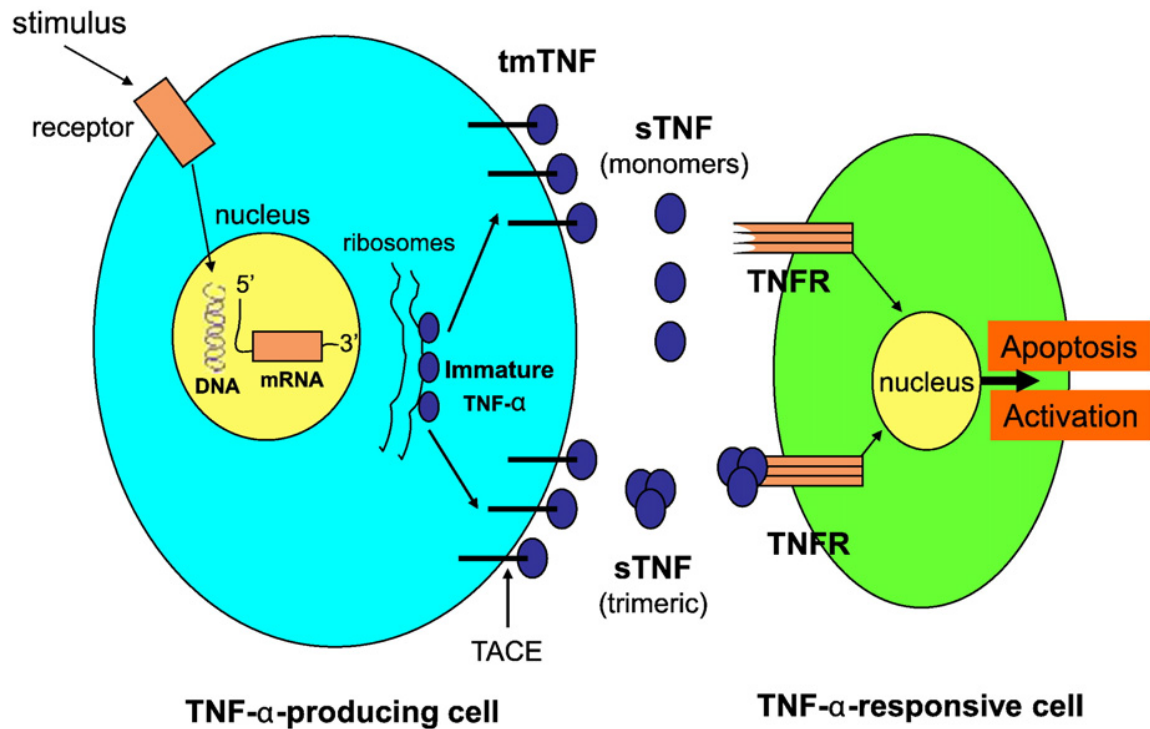
### **Διαφορές του TNFR-1 και TNFR-2**

Οι TNFR1 και TNFR2 διαφέρουν:

- στο κυτταρικό προφίλ έκφρασης τους,
- στη σύνδεση
- τη συγγένεια
- τη δομή του κυτταροπλάσματος
- και στη σηματοδότηση των οδών [28-30].

Ο TNFR-1, εκφράζεται σχεδόν σε όλους τους τύπους κυττάρων, εκτός από τα ερυθροκύτταρα, ενώ ο TNFR-2 είναι γενικά επαγόμενος και εκφράζεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων.

Ο sTNF κατά προτίμηση δεσμεύεται με τον TNFR και επομένως οι κυτταρικές αποκρίσεις σε sTNF κυριαρχούνται από TNFR1. Σε αντίθεση, ο tmTNF κατά προτίμηση δεσμεύεται σε TNFR2, και πιστεύεται ότι μεσολαβούν στις περισσότερες από τις βιολογικές λειτουργίες (Σχήμα 9).



**Σχήμα 9.** Αλληλεπιδράσεις του TNF με υποδοχείς

Οι TNFRs δεν διαθέτουν ίδια δραστικότητα ενζύμου και η έναρξη των κυτταρικών σημάτων εξαρτάται από τη σύνδεση των πρωτεϊνών [προσαρμογέα] που δεσμεύονται στις κυτταροπλασματικές περιοχές των υποδοχέων.

### TNFR-1

Η κυτταροπλασματική ουρά του TNFR1 περιέχει ένα domain θανάτου και 2 διαφορετικά μονοπάτια σηματοδότησης. Η κύρια οδός οδηγεί σε ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NK- $\kappa$ B) και στη συνέχεια στη μεταγραφή των προφλεγμονωδών και αντιαποπτωτικών γονιδίων, ενώ μια ξεχωριστή οδός θα οδηγήσει σε απόπτωση μέσω ενεργοποίησης των κασπασών 8 και 3.

Είναι ασαφές, ποιοι παράγοντες καθορίζουν την σύνδεση του TNF- $\alpha$  με τον TNFR1 και πως θα ενεργοποιήσει τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τη σηματοδότηση των μονοπατιών (Tracey et al. 2008).

## TNFR-2

Η λειτουργία του TNFR2 είναι πολύ λιγότερο κατανοητή και έχει λιγότερες βιολογικές επιδράσεις σε σύγκριση με TNFR1 (Grell, 1995). Η σηματοδότηση μέσω TNFR2 ενεργοποιεί προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και την επιβίωση των οδών σηματοδότησης μέσω της NP-κΒ ενεργοποίησης. (Yang et al. 2002). Ο TNFR2 στερείται ένα domain θανάτου στην κυτταροπλασματική του ουρά και συνεπώς δεν οδηγεί σε άμεση ενεργοποίηση τις κασπάσες. Επίσης, αυτός ο υποδοχέας μπορεί να συμμετέχει στην απόπτωση, είτε συνεργαζόμενος με την σύνδεση του TNF - α σε TNFR1 («ligandpassing» Tartaglia et al. 1993), ή στο επίπεδο της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης ενισχύοντας την μεταγωγή σήματος απόπτωσης μέσω TNFR1 (Weiss et al, 1997 . Pimentel - Muiños και Seed, 1999 Fotin - Mlczek et al. 2002).

Είναι ενδιαφέρον ότι, η σύνδεση με tmTNF από TNFRs ή ακόμη και ανταγωνιστές του TNF μπορεί να επάγουν αντίστροφη σήμανση (Eissner et al. 2004), μια διαδικασία με την οποία οι TNF-α μετάγουν ένα σήμα προς τα πίσω μέσα στο κύτταρο συνδετήρα που εκφράζεται μέσω της κυτταροπλασματικής ουράς του tmTNF. Στο πλαίσιο αυτό, μπορεί ο tmTNF να λειτουργεί ως υποκατάστατη οδός και ως υποδοχέας. Ωστόσο, *in vivo* η λειτουργική σημασία του tmTNF ως μεσολαβητής αντίστροφης σηματοδότησης μένει να διευκρινιστεί.

## Ο αντιφατικός ρόλος του TNF στο ΚΝΣ

Ακόμη, και ενώ είναι σαφές ότι solTNF είναι τοξικός για τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και ότι θέτει σε κίνδυνο την επιβίωσή τους κατά τη διάρκεια χρόνιων φλεγμονωδών ερεθισμάτων στον μεσεγκέφαλο, ο tmTNF και ο TNFR2 φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην μυελίνωση και μπορεί να συμβάλουν στην νευρογένεση του υπόκαμπου μετά από ισχαιμικό τραυματισμό. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν έντονα ότι μία πιθανή προσέγγιση για να ελαττωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-TNF θεραπειών στο ΚΝΣ μπορεί να είναι η επιλεκτική στόχευση στη σηματοδότηση του TNFR1.

Επίσης, δεδομένων των αυξανόμενων αποδείξεων ότι ο TNFR2 μπορεί να ανταγωνιστεί τη σηματοδότηση του TNFR1, μια δεύτερη στρατηγική, η οποία

μπορεί να προσδώσει ευεργετικά αποτελέσματα και να επιτρέψει την προστασία των νευρώνων, μπορεί να είναι η αύξηση των επιπέδων έκφρασης του TNFR μέσω μιας γονιδιακής θεραπείας [31].

### 3. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η RA είναι μια χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος, με συμμετρική και πολυαρθρική προσβολή. Προσβάλλει τον αρθρικό υμένα κυρίως των μικρών αρθρώσεων, και μπορεί να προκαλέσει παραμόρφωση αυτών και χρόνια αναπηρία. Είναι δυνατόν να συνοδεύεται από σημαντικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις (πνευμονική προσβολή, ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα, αμυλοείδωση κ.α) ως αποτέλεσμα της προσβολής διαφόρων ιστών και οργάνων. Είναι μια χρόνια και τυπικά ισόβια νόσος με πολύ μεταβλητή πορεία. Η RA έχει παγκόσμια κατανομή, αποτελεί την πιο συχνή χρόνια φλεγμονώδη αρθροπάθεια και προσβάλλει περίπου το 1% του πληθυσμού. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες αλλά η συχνότητα εμφάνισης της αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, και είναι τουλάχιστον δύο φορές συχνότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Η παθογένεια των αρθρικών αλλοιώσεων συνδέεται στενά με τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του αρθρικού υμένα (υπερπλασία αρθρικού υμένα) και οφείλεται σε διαταραχές της ανοσιακής και φλεγμονώδους απάντησης καθώς και σε αντιδράσεις αποκατάστασης της αρθρικής βλάβης. Αν και η παθογένεια της νόσου είναι γενικά άγνωστη, εν τούτης υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι μηχανισμοί αυτοανοσίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην χρονιότητα και στην εξελικτική πορεία της νόσου. Η φλεγμονή και η ιστική καταστροφή του αρθρικού υμένα είναι αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων μεταξύ των διάφορων κυττάρων (μακροφάγα, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρινα), και προϊόντων τους (π.χ. ένζυμα και κυτταροκίνες) που συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διεργασία.

Κεντρικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της RA, διαδραματίζει η αναγνώριση ενός συμπλέγματος (μάλλον αυτοαντιγόνο) με τα τάξεως II μόρια HLA και τον αντιγονικό υποδοχέα (TCR) των CD<sup>4+</sup> T λεμφοκυττάρων. Η αναγνώριση αυτή, που δεν είναι γνωστό αν συμβαίνει στα κεντρικά λεμφικά όργανα ή στον αρθρικό υμένα μετά τη μετανάστευση των T-λεμφοκυττάρων, οδηγεί στην πυροδότηση της

ανοσιακής απάντησης δηλαδή την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από την δράση δύο σημάτων:

1. Το MCH II-αντιγόνο στον TCR
2. Το συνδιεγερτικό σήμα, έκκριση κυτταροκινών, πολλαπλασιασμός κυττάρων.  
Στη συνέχεια ακολουθεί η ενεργοποίηση των μακροφάγων με έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. του TNF-α), οι οποίες:
  - Διεγείρουν τα χονδροκύτταρα του παρακείμενου αρθρικού χόνδρου με επακόλουθο την έκκριση ενζύμων (π.χ. μεταλλοπρωτεϊνάσες), τα οποία διασπούν τις πρωτεογλυκάνες και το κολλαγόνο και
  - Επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υμενικών κυττάρων, την παραγωγή κολλαγενάσης και την έλκυση προσταγλανδινών, με τελικό αποτέλεσμα την ιστική καταστροφή. Ο κυτταρικός πληθυσμός που επικρατεί στον αρθρικό υμένα είναι κυρίως τα ενεργοποιημένα CD<sup>4+</sup>T λεμφοκύτταρα και μάλιστα η υποκατηγορία Th1, η οποία παράγει INF-γ και IL-2 και επάγει την κυτταροτοξικότητα, τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και τις αντιδράσεις τύπου επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας τύπου IV και ενεργοποιεί τα μακροφάγα.

### **Ο ρόλος του TNF στη ΡΑ**

Στην ΡΑ λοιπόν, πληθώρα μελετών έδειξε ότι ο TNF-α και ο υποδοχέας του υπερεκφράζονται στον αρθρικό υμένα των ασθενών. Ανευρίσκεται δε σε αυξημένα επίπεδα στο αρθρικό υγρό και στον ορό αντανακλώντας την ενεργότητα της νόσου. Κατόπιν αυτού, γίνεται σαφές ότι ο TNF-α αποτελεί κεντρικό θεραπευτικό στόχο στη ΡΑ. Με βάση τις προόδους στη βιοτεχνολογία, η δημιουργία βιολογικών παραγόντων (μονοκλωνικών αντισωμάτων ή πρωτεϊνών σύντηξης) που αναστέλλουν ή απενεργοποιούν τόσο τον διαλυτό όσο και τον δεσμευμένο στον υποδοχέα του TNF-α, στόχο έχουν να αποτρέψουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες και την καταστροφή των αρθρώσεων.

Όπως γίνεται αντιληπτό, δικαιολογημένα ο TNF-α είναι καθοριστικός μοριακός στόχος των βιολογικών θεραπειών. Η δέσμευσή του αναστέλλει την ενεργοποίηση των υπευθύνων ανοσοκυττάρων καθώς και την παραγωγή των IL-1, IL- 6, IL- 8 κ.ά. που συμμετέχουν στον καταρράκτη των αντιδράσεων, οι οποίες

οδηγούν σε αρθρική φλεγμονή και αρθρικές διαβρώσεις των ρευματικών νοσημάτων, και ευθύνονται για τα συμπτώματα και την αναπηρία της νόσου.

Στη ΡΑ όλοι οι TNF-α ανταγωνιστές έχουν μια θεραπευτική αποτελεσματικότητα που φθάνει περίπου το 70%, όπως αυτή αξιολογείται από την κατά 20% βελτίωση των κριτηρίων του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) [32].

#### 4. ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Οι ΣΠΑ αποτελούν μια ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νόσων με κοινά κλινικά, ανοσολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά - γνωρίσματα. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν:

- φλεγμονώδους τύπου οσφυαλγία ,
- ιερολαγονίτιδα,
- ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα,
- φλεγμονώδη προσβολή του εντέρου
- ενθεσίτιδα
- και ιριδοκυκλίτιδα

Στα εργαστηριακά ευρήματα συμπεριλαμβάνεται συνήθως η παρουσία του HLA-B27 και η απουσία του ρευματοειδούς παράγοντα. Παθολογοανατομικά, η βλάβη εντοπίζεται στο σημείο πρόσφυσης συνδέσμων και τενόντων στα οστά (ενθεσίτιδα) και λιγότερο συχνά στον αρθρικό υμένα (αρθρίτιδα).

Οι ΣΠΑ περιλαμβάνουν:

- την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)
- την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)
- την αντιδραστική αρθρίτιδα
- την σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα
- την αρθρίτιδα που σχετίζεται με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα)
- και την ρευματοειδή αρθρίτιδα των παιδιών



## 5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNF- $\alpha$ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ΨΑ είναι μια χρόνια και ετερογενής νόσος, που εκδηλώνεται είτε:

- με χαρακτηριστικά οροαρνητικής σπονδυλαρθρίτιδας
- με χαρακτηριστικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή
- με χαρακτηριστικά και των δύο νοσημάτων

Οι μορφές εκδήλωσης της νόσου περιλαμβάνουν:

- μονοαρθρίτιδα
- ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα
- συμμετρική πολυαρθρίτιδα
- αξονική νόσος (προσβολή σπονδυλικής στήλης ή/και των ιερολαγονίων αρθρώσεων)
- Ακρωτηριαστική( mutilans) αρθρίτιδα

Κλινικές, επιδημιολογικές, γενετικές και ακτινοδιαγνωστικές μελέτες δείχνουν ότι η ΨΑ είναι μια νοσολογική οντότητα ξεχωριστή από τις άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και έχει την ακμή εμφάνισης στην ηλικία των 30-55 ετών.

Η κληρονομικότητα ακολουθεί μια φαινοτυπική πολυμορφία, στην οποία συμμετέχουν διάφοροι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες. Μελέτες, που έχουν γίνει σε οικογένειες, δείχνουν ότι υπάρχει 50 φορές αυξημένος κίνδυνος ΨΑ σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με τη νόσο. Οι πάσχοντες πατέρες είναι δύο φορές πιθανότερο να μεταβιβάσουν την ασθένεια από ότι οι πάσχουσες μητέρες.

Το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA B27 των ανθρωπίνων λευκοκυτταρικών αντιγόνων( human leukocyte antigen HLA)) τάξης I υπογραμμίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΨΑ. Τα αντιγόνα HLA τάξης I, B13, B16(B38/B39) B17 ΚΑΙ CW6 έχουν συσχετισθεί με ψωρίαση με ή χωρίς αρθρίτιδα. Το αντιγόνο HLA-B27 σχετίζεται κυρίως με σπονδυλαρθρίτιδα, περιφερική αρθρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα.

Οι ιστοπαθολογικές βλάβες στο δέρμα και στους αρθρικούς υμένες είναι εντυπωσιακά όμοιες με ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των ειδικών για τους ιστούς υποομάδων κυττάρων (κερατινοκυττάρων και υμενοκυττάρων), συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων ( T και B κυττάρων, μακροφάγων και πολυμορφοπυρήνων) και αγγειογένεση.

Υπάρχει ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων με έκπτυξη του φάσματος του αντιγονικού υποδοχέα των Τ κυττάρων, η οποία είναι συμβατή με ένα προοδευτικώς εξελισσόμενο Th1 φαινότυπο. Εκτός των CD4 Τ κυττάρων, έχει προταθεί σημαντικός ρόλος και για τα CD8 Τ κύτταρα λόγω της συσχέτισης της νόσου με τα αντιγόνα HLA τάξης I και λόγω της παρατηρηθείσας συσχέτισης της λοίμωξης με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1) με μια εκρηκτική εισβολή ψωρίασης και ΨΑ.

Το δίκτυο κυτταροκινών στο ψωριασικό δέρμα και στους προσβεβλημένους αρθρικούς υμένες κυριαρχείται από κυτταροκίνες παραγόμενες από τα μονοκύτταρα, όπως ο TNF-α και οι ιντερλευκίνες IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-15 και IL-18. Σε σύγκριση με τον ρευματοειδή υμένα η σχέση TNF-α/IL-10 είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΨΑ, πράγμα που σημαίνει ότι μια σχετική έλλειψη της IL-10 μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΨΑ.

Τέλος, η θεαματική απόκριση όλων των παραμέτρων της νόσου στη θεραπευτική παρέμβαση με αποκλεισμό του TNF-α υποδηλώνει ότι η κυτταροκίνη αυτή διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανοπαθογένεια της ΨΑ, και η δέσμευση της με anti-TNF-α παράγοντες αποτελεί μια λογική και δόκιμη θεραπευτική προσέγγιση.

## **6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNF-α ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ**

Η ΑΣ αποτελεί το πρότυπο των ΣΠΑ. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν φλεγμονώδους τύπου οσφυαλγία, ενθεσίτιδα, ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα, ιδίως των κάτω άκρων, και πρόσθια ραγοειδίτιδα. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία του αντιγόνου HLA-B27 που μπορεί να φθάσει στο 90-95% των ασθενών λευκής φυλής.

Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν ιερολαγονίτιδα, αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) και συνδεσμοφύτα μεταξύ των σπονδύλων. Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στα αναθεωρημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης. [33]

Όπως και στην ΨΑ έτσι και στη ΑΣ, ο TNF-α διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσοπαθογένεια της νόσου καθώς επίσης και στη φλεγμονώδη διεργασία, και η αναστολή αυτού με αντισώματα, αποτελεί την πολυτιμότερη μέχρι σήμερα θεραπευτική προσέγγιση.

Οι αναστολείς του TNF-α έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της σοβαρής και ενεργού ΑΣ. Η αποτελεσματικότητα των αντι-TNF-α παραγόντων στην ΑΣ έχει αποδειχθεί σε πολλές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες. Έχει δειχτεί ότι τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τα συμπτώματα και τα σημεία της νόσου, καθώς επίσης και τις μετρήσιμες παραμέτρους, το δείκτη ενεργότητας της νόσου BASDAI, εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής, τη λειτουργικότητα των ασθενών (BASFI), και την ποιότητα ζωής. Η βελτίωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΑΣ μετά από θεραπεία με κάποιον αναστολέα του TNF είναι ταχεία, εντός λίγων εβδομάδων. Τέλος δεν υπάρχουν έως τώρα στοιχεία υπεροχής του ενός έναντι των υπολοίπων αντι-TNF-α παραγόντων στη θεραπεία της ΑΣ.

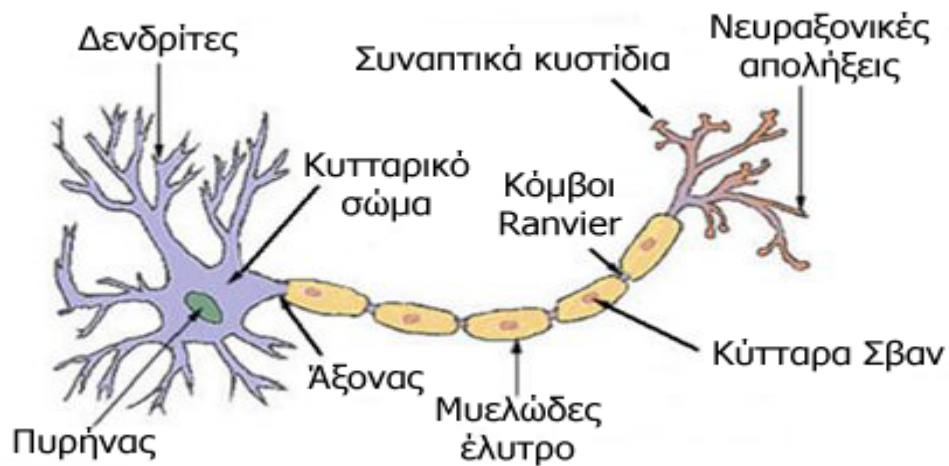
Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες θα πρέπει να ξεκινά όταν:

1. Όταν κάποιος ασθενής πληρεί τα αναθεωρημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για τη διάγνωση της ΑΣ
2. Να έχουν ενεργή νόσο, που ορίζεται ως BASDAI  $\geq 4$  για διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων,
3. Να έχουν αποτύχει στη θεραπεία με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) για τουλάχιστον 3 μήνες στην ενδεδειγμένη δόση. Οι ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα πρέπει να έχουν λάβει θεραπεία με Σουλφασαλαζίνη (ΣΣΖ) και ανεπαρκή ανταπόκριση με τουλάχιστον μία τοπική ένεση κορτικοειδούς, όπου αυτό ενδείκνυται.
4. Να μην έχουν αντένδειξη για θεραπεία με αναστολέα του TNF (πίνακας 1)

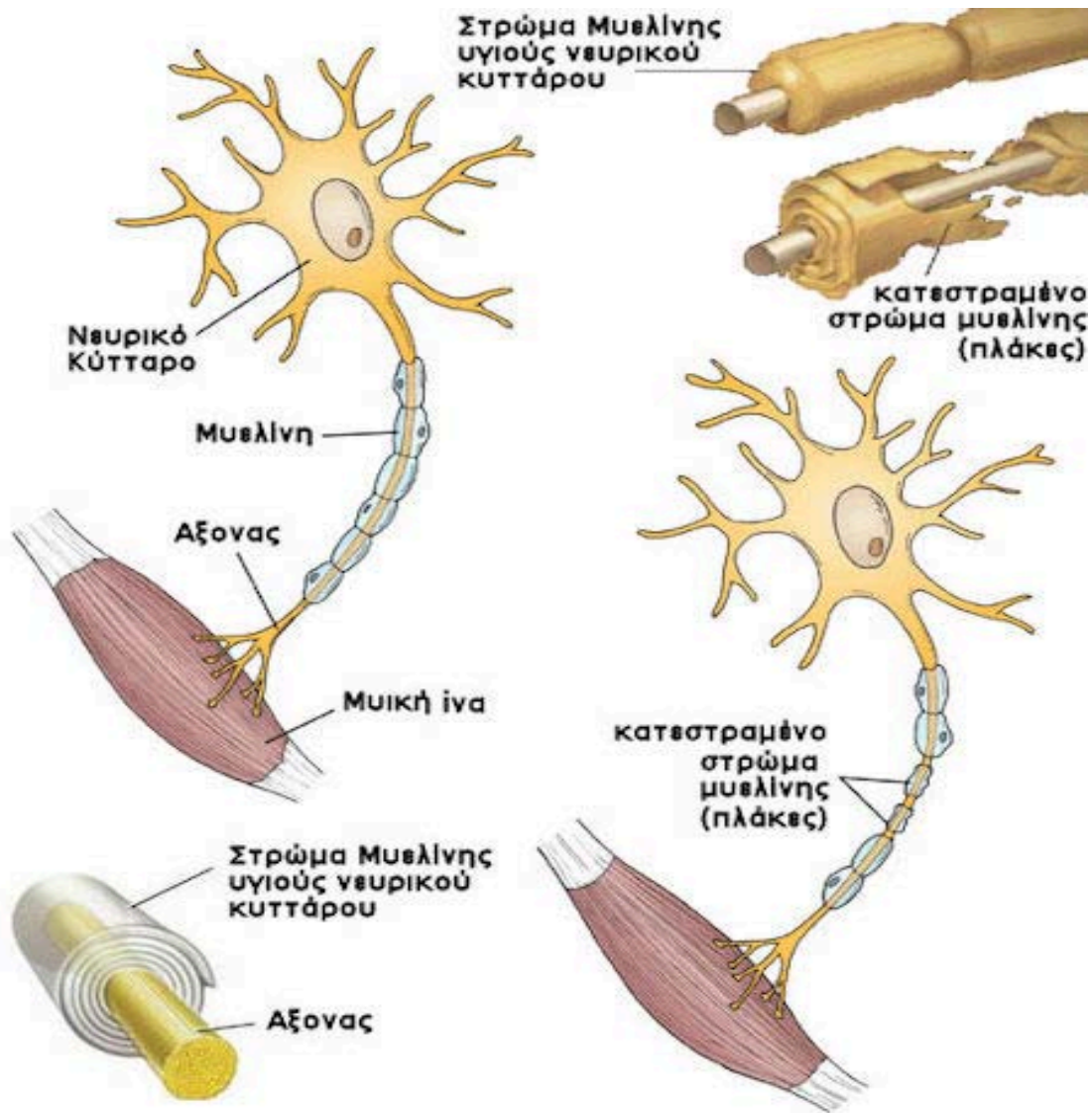
## 7. ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Ως **απομυελίνωση** ορίζεται η απώλεια ή η καταστροφή του μυελώδους ελύτρου από τον άξονα των νευρικών κυττάρων. Το μυελώδες έλυτρο αποτελείται από την ουσία μυελίνη και περιβάλλει το νευρικό κύτταρο κατά μήκος του άξονά του. Με

την απομυελίνωση συμβαίνει σταδιακή καταστροφή της μυελίνης, που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ταχύτητας μέχρι και την εξάλειψη της μεταφοράς των ηλεκτρικών διεγέρσεων (νευρικών σημάτων) από τον ένα νευρώνα στον άλλο (σχήμα 10,11). Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια χρόνια και προοδευτική νόσος του ΚΝΣ, στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα για κάποιο λόγο αναγνωρίζει τη μυελίνη σαν εχθρό και επιτίθεται σε αυτή. Αφορά κυρίως άτομα ηλικίας 20-40 ετών, χωρίς να αποκλείονται μικρότερες ή μεγαλύτερες ηλικίες. Η συχνότητα εμφάνισής της νόσου αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους (μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στις βόρειες χώρες).



**Σχήμα 10.** Το μυελώδες έλυτρο μεταφέρει τα σήματα μεταξύ των νευρώνων.



**Σχήμα 11.** Απεικονίζει την καταστροφή της μυελίνης.

Μπορεί κλινικά να ταξινομηθεί σε δύο τύπους: την υποτροπιάζουσα και την προοδευτική μορφή, αν και υπάρχουν και μικτά μοντέλα, και γενικά όλες αυτές οι μορφές της νόσου οδηγούν συνήθως σε σημαντική αναπηρία και μειωμένη γενικά ποιότητα ζωής [34-35]. (Γράφημα 1).

Η καταστροφή της μυελίνης αποδίδεται στη δράση των Τ κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς, τα οποία, όπως σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα, επιτίθενται εναντίον του ίδιου του οργανισμού. Η νόσος παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις και η ένταση αυτών εξαρτάται από το φλεγμονώδες φορτίο.

Τοπογραφικά προσβάλλει συνήθως την οπτική οδό, το εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα, την φλοιονωτιαία οδό, και τις οπίσθιες δέσμες, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν: οπτικές διαταραχές, διαταραχές της αισθητικότητας, κινητικές διαταραχές, διαταραχές της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας, της ούρησης, της σεξουαλικής λειτουργίας, νευραλγία του τριδύμου νεύρου, προσβολή του προσωπικού νεύρου και ίλιγγο, καθώς και ψυχοπαθολογικά φαινόμενα.

### Διάγνωση και διαφορική διάγνωση της MS

Αν και δεν υπάρχουν παθογνωμονικές εξετάσεις για τη διάγνωση της νόσου, αυτή σε γενικές γραμμές βασίζεται στην κλινική εικόνα, την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, και εξετάσεις πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MRI) [36,37]. (πίνακας 1.)

**Πίνακας 1.** Τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald

Κλινική εικόνα	Επιπρόσθετα δεδομένα αναγκαία για τη διάγνωση
2 ή περισσότερες ώσεις και 2 ή περισσότερες βλάβες από την αντικειμενική εξέταση	Κανένα. Τα κλινικά δεδομένα αρκούν (η παρακλινική τεκμηρίωση θεμιτή)
2 ή περισσότερες ώσεις και καμία βλάβη από την αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χώρο στην MRI (επί θετικού ENY συνεκτίμηση) ή νέα ώση που προσβάλλει διαφορετική περιοχή
1 ή περισσότερες ώσεις και 2 ή περισσότερες βλάβες από την αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χώρο στην MRI ή δεύτερη ώση
Μία ώση και μία βλάβη από την αντικειμενική εξέταση (κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο)	Διασπορά στο χώρο στην MRI (επί θετικού ENY συνεκτίμηση) <u>και</u> διασπορά στο χώρο στην MRI ή δεύτερη ώση
Προϊούσα πορεία από την έναρξη	Θετικό ENY <u>και</u> διασπορά στο χώρο στην MRI (κριτήρια πρωτοπαθώς προϊούσας, συνεκτίμηση επί θετικών ΟΠΔ) <u>και</u> διασπορά στο χρόνο στην MRI <u>ή</u> προοδευτική επιδείνωση για διάστημα ενός έτους

Στην εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ανευρίσκονται: κύτταρα σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 40 κύτταρα / κυβικό χιλιοστό, αυξημένη IgG ανοσοσφαιρίνη που παράγεται τοπικά και η παρουσία ολιγοκλωνικών IgG ζωνών με ηλεκτροφόρηση.

Όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση της MS, καταστάσεις που μπορούν να εκληφθούν ως πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν: την οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, την νόσο του Lyme, την αταξία του Friedrich, τη σαρκοείδωση, τη νόσο Bechet, την HIV λοίμωξη, την HLTV-1 μυελοπάθεια, τη δυσπλασία Arnold-Chiari, νωτιαίο-παρεγκεφαλιδικές εκφυλιστικές νόσους, αγγειώματα και ιδιαίτερα γλοιώματα του εγκεφαλικού στελέχους με υποτροπιάζουσα πορεία και την αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος [38]. (πίνακας 2.)

**Πίνακας 2.** Περιγράφει τη διαφορική διάγνωση της ΣΚΠ με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα της MRI

---

**Διαφορική διάγνωση πολλαπλών βλαβών στην T1 ακολουθία της MRI εγκεφάλου**

---

**Εστίες σχετιζόμενες με την ηλικία (ισχαιμικές)**

**Αγγειακή νόσος**

**Διεύρυνση χώρων Virchow-Robin**

**Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα**

**Αγγειίτιδες**

**Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος**

**Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο**

**Ανεπάρκεια B12**

**Νόσος Lyme**

**Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια**

**HIV εγκεφαλίτιδα**

**Νεοπλάσματα**

**Σαρκοείδωση**

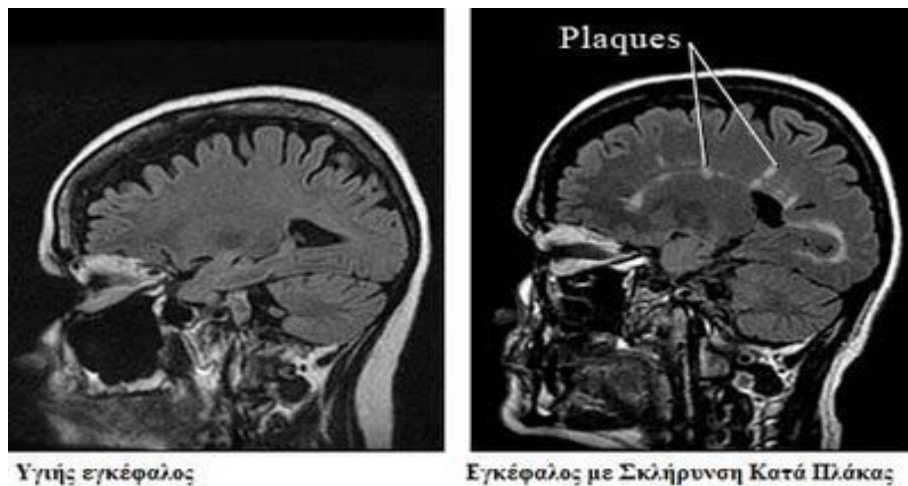
**CADASIL**

**Λευκοδυστροφίες**

---

## Παθολογοανατομικά ευρήματα στην MS

Τα πιο χαρακτηριστικά μακροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου είναι οι απομυελινωτικές εστίες (σκληρυντικές πλάκες), οι οποίες είναι διάσπαρτες σε διάφορα μέρη της λευκής ουσίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και εμφανίζονται σαν γκρίζες κηλίδες διαφόρου σχήματος και μεγέθους [39].(Εικόνα 1.)



**Εικόνα 1.** Απεικόνιση των χαρακτηριστικών βλαβών (πλάκες) σε MRI εγκεφάλου

Τα μικροσκοπικά παθολογικά ευρήματα στις βλάβες της πολλαπλής σκλήρυνσης συμπεριλαμβάνουν: περιαγγειακή μονοκυτταρική διήθηση, καταστροφή της θήκης μυελίνης, βλάβη των αξόνων, απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων, υπερτροφία αστροκυττάρων, και αυξημένη έκφραση των MHC αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τύπου I και II [40].

Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις στις βλάβες της πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελούνται από T λεμφοκύτταρα, μικρό αριθμό B λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και μακροφάγα (ιδιαίτερα στις ενεργές βλάβες απομυελίνωσης) τα οποία αλληλεπιδρούν με τις θήκες μυελίνης και έχουν ενεργό συμμετοχή στην απομυελινωτική διαδικασία.

Ακόμη υπάρχει τοπική παραγωγή και έκφραση MHC, μορίων προσκόλλησης, κυτοκινών και χημειοκινών [41].



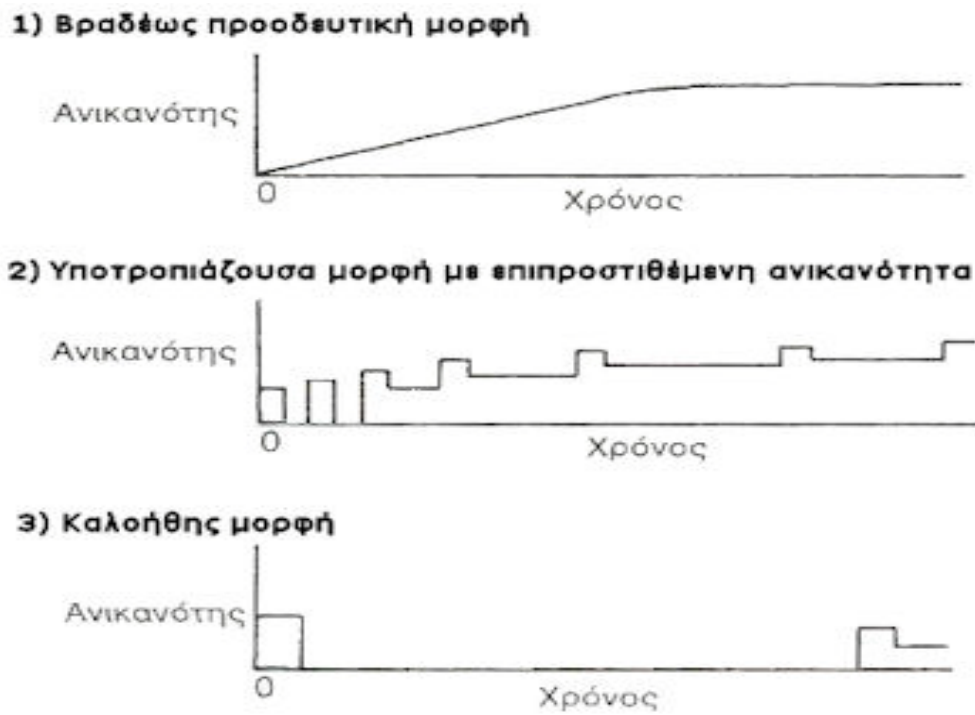
## **Η κλινική χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας στην MS**

Η MRI καταλαμβάνει κεντρική θέση στη διάγνωση της ΣΚΠ. Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια που θεσπίστηκαν το 2001 αντικατοπτρίζουν αυτό τον αναβαθμισμένο ρόλο της. Αδιαμφισβήτητη είναι και η συμβολή της στη διερεύνηση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου, για την εκτίμηση του κινδύνου μετατροπής σε κλινικά βεβαία ΣΚΠ. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει καταστεί σαφές ότι η συσχέτιση των ευρημάτων της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκτιμάται με την κλίμακα αναπηρίας EDSS, είναι περιορισμένη. Η διαπίστωση αυτή αποτελεί το "κλινικο-ακτινολογικό παράδοξο" στη ΣΚΠ.

Αποτέλεσμα αυτού του παραδόξου είναι ότι η θέση της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου καθώς και η προγνωστική της αξία αποτελούν πεδίο διχογνωμίας. Νέες, μη-συμβατικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια με σκοπό, μεταξύ άλλων, τη διαλεύκανση του "κλινικο-ακτινολογικού παραδόξου" στη ΣΚΠ και την επέκταση της χρήσης της μαγνητικής τομογραφίας, πέραν της διάγνωσης, στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και την πρόγνωση.

## **Η πορεία της MS**

Η πορεία της νόσου ποικίλει και είναι απρόβλεπτη, με περιόδους ύφεσης και επιδείνωσης των συμπτωμάτων, ωστόσο παρατηρείται προοδευτική καταστροφή του ΚΝΣ.(Γράφημα 1.) Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν πολύ ανάλογα με το ποια νεύρα έχουν προσβληθεί. Μερικά είναι εμφανή, άλλα όμως όπως η κούραση, η εναλλαγή διάθεσης, η απώλεια πρόσφατης μνήμης και η δυσκολία συγκέντρωσης είναι συνήθως συμπτώματα ακαθόριστα που είναι δύσκολο να περιγραφούν.



**Γράφημα 1.** Μορφές & Πορεία νόσου της MS

### **Ανοσο-παθγένεια της MS**

Η παθογένεση της νόσου παραμένει γενικά άγνωστη. Οι επικρατούσες θεωρίες εμπλέκουν μια λοίμωξη της παιδικής ηλικίας- πιθανότατα ιογενή-που μπορεί να πυροδοτήσει υποτροπές ή να επηρεάσει το ανοσολογικό σύστημα και να οδηγήσει μέσα από μια σειρά γεγονότων (ενεργοποίηση B-λεμφοκυττάρων, καταστροφή της μεμβράνης των ολιγοδενδροκυττάρων, τροποποίηση του φραγμού αίματος-εγκεφάλου, παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στη βασική μεμβράνη της μυελίνης κ.τ.λ.) στην εμφάνιση της νόσου αργότερα στη ζωή [42].

Τα εργαστηριακά ευρήματα δείχνουν μια αξιοσημείωτη μείωση των κατασταλτικών CD8+ T-λεμφοκυττάρων στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, και μια αύξηση του σχετικού και απόλυτου αριθμού των CD4+ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων, όπως και συσχέτιση του αυξημένου τίτλου αντισωμάτων ενάντια σε διάφορους ιούς και ενάντια στη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης με την πρόοδο της νόσου [43].

Αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα ειδικά για τη μυελίνη και άλλα αντιγόνα του ΚΝΣ προϋπάρχουν στο φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα ανθρώπων και ζώων. Αυτοί οι κλώνοι διέφυγαν την εξάλειψη κατά την διαδικασία αρνητικής επιλογής στο θύμο, και φυσιολογικά ελέγχονται από κάποια οδό περιφερικής ανοχής, όπως παραμονή της ανοσολογικής μη αναγνώρισης, κλωνική αδρανοποίηση, η ενεργό καταστολή από ρυθμιστικά κύτταρα. Στην πολλαπλή σκλήρυνση αυτοί οι αυτοδραστικοί κλώνοι ενεργοποιούνται έξω από το ΚΝΣ [44].

Κατά την ενεργοποίηση, τα αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς χημειοκινών και μόρια προσκόλλησης που τα διευκολύνουν να μεταναστεύσουν στον εγκεφαλικό ιστό. Κατά την είσοδο στον εγκέφαλο, τα ειδικά για τα αυτοαντιγόνα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αυτοαντιγόνο κατά την παρουσίασή του από τα MHC τύπου II μόρια που εκφράζουν τα μικρόγλοιακα κύτταρα και τα μακροφάγα. Οι κυτοκίνες όπως η ιντερφερόνη- $\gamma$ , η λεμφοτοξίνη, ο TNF- $\alpha$  και η IL-17 που παράγονται από τα εισερχόμενα CD4+ T-λεμφοκύτταρα (τύπου Th1 κ Th17) όπως και από τοπικά ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, επάγουν την υπερέκφραση MHC II μορίων. Όταν ξεκινά η φλεγμονώδης αντίδραση, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, που οδηγεί σε μεταβολές του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (BBB), και στην είσοδο επιπλέον φλεγμονωδών κυττάρων στον εγκέφαλο [45].

Η καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων στις βλάβες της πολλαπλής σκλήρυνσης μπορεί είτε να οφείλεται σε άμεση λύση μεσολαβούμενη από T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα ή σε ένα έμμεσο μηχανισμό κατά τον οποίον τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα επάγουν τοξική παραγωγή κυτοκινών (ιντερφερόνης- $\gamma$ , TNF κ.α.) από βοηθητικά κύτταρα. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η κυτταροτοξικότητα που διαμεσολαβείται από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα μπορεί να είναι δευτερογενής ως προς την έκκριση ηλεκτρονικά πυκνών κυτταροπλασματικών κοκκίων (περφορίνης και της εστεράσης της σερίνης), ή μια μη απαραίτητη οδός βασισμένη στην αλληλεπίδραση του Fas συνδέτη με το Fas (CD95) στα κύτταρα-στόχους και στην επαγωγή της απόπτωσης [46].

Η αποτυχία της CD95-διαμεσολαβούμενης απόπτωσης σε αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα έχει πιστοποιηθεί σαν ένας ισχυρός μηχανισμός στην πολλαπλή σκλήρυνση [47].

Η επαγόμενη με την ενεργοποίηση απόπτωση μπορεί να συμβεί στο ΚΝΣ σε φυσιολογικά άτομα για να εξαλείψει τα αυτοδραστικά Τ λεμφοκύτταρα, αλλά στην πολλαπλή σκλήρυνση μια γενετικά καθορισμένη αποτυχία αυτού του μηχανισμού μπορεί να οδηγήσει στην επιβίωση των αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων και να επάγει την καταστροφή του Κ.Ν.Σ [48].

Οι μεταλλοπρωτεΐνάσες της εξωκυτταρίου ουσίας αποτελούν μια οικογένεια από τουλάχιστον 23 περιέχουσες ψευδάργυρο ενδοπεπτιδάσες που μπορούν να διασπάσουν τις εξωκυττάρια πρωτεΐνες [49]. Ελέγχουν την μετανάστευση των κυττάρων μέσω του Β.Β.Β, διαρηγνύοντας την υπενδοθηλιακή βασική μεμβράνη και άλλα συστατικά της εξωκυτταρίας ουσίας (ECM), επηρεάζοντας τελικά την καταστροφή ιστών στην πολλαπλή σκλήρυνση [50].

Η πολλαπλή σκλήρυνση πιστεύεται γενικά όπως ήδη έχει αναφερθεί ότι είναι μια διαμεσολαβούμενη από Τ λεμφοκύτταρα «επίθεση» στην μυελίνη του Κ.Ν.Σ. και στους νευράξονες.

Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων από το περιφερικό νευρικό σύστημα στο Κ.Ν.Σ. είναι μια διαδικασία πολλών βημάτων που εξελίσσεται με έναν προκαθορισμένο εξακολουθητικό τρόπο. Μια καθορισμένη συνέκφραση των αγγειακών (σελεκτίνες, ICAM-1, VCAM-1) και λευκοκυτταρικών (LFA-1, VLA-4) μορίων προσκόλλησης διευκολύνει τις προσκολλητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων [51,52].

### **Ο ρόλος των κυτοκινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα**

Οι κυτοκίνες εμπλέκονται όχι μόνο στην ανοσολογική απάντηση, αλλά και σε μια ποικιλία φυσιολογικών και παθολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων φαινομένων στο περιφερικό και ΚΝΣ. Πιο συγκεκριμένα οι κυτοκίνες και άλλα προϊόντα των κυττάρων του ανοσολογικού μπορούν να τροποποιούν την δράση, την διαφοροποίηση και την επιβίωση των νευρικών κυττάρων. Έτσι είναι από κοινού ρυθμιστές του ανοσολογικού και του νευρικού συστήματος [53].

Από την άλλη πλευρά, η παραγωγή κυτοκινών ελέγχεται από το περιφερικό και το ΚΝΣ, και ακόμη η ισορροπία των κυτοκινών μπορεί να τροποποιηθεί με την δράση νευροδιαβιβαστών [54].

Έτσι φαίνεται ότι οι νευροανοσολογικές αντιδράσεις είναι αμφίδρομες [55]. Οι διάφορες κυτοκίνες πού επηρεάζουν άμεσα το ΚΝΣ έχουν δύο πιθανές προελεύσεις. Μπορεί να προέρχονται από περιφερικά όργανα του ανοσολογικού συστήματος και να περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ή να παράγονται από κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος [56].

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν την παρουσία υποδοχέων κυτοκινών και χημειοκινών στο Κ.Ν.Σ. [57,58].

Πιο συγκεκριμένα, τα ανθρώπινα μικρογλοιακά κύτταρα βρέθηκαν να εκφράζουν αντίγραφα mRNA για τους περισσότερους υποδοχείς κυτοκινών (IL-1-I, IL-1-II, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13 and IL-15) [59].

Ακόμη, σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών σε ανθρώπους και σε πειραματικά μοντέλα, βρέθηκε να εκφράζεται ένας μεγάλος αριθμός υποδοχέων κυτοκινών σε νευρώνες, αστροκύτταρα, μικρόγλοια και ολιγοδενδροκύτταρα είτε συνεχώς είτε κατόπιν επαγωγής από φλεγμονώδεις μεσολαβητές, [60] μεταξύ των οποίων υποδοχείς IFN-γ στα αστροκύτταρα.

Οι υποδοχείς κυτοκινών και χημειοκινών είναι υπεύθυνοι για διάφορες λειτουργίες στην φυσιολογία και την παθολογία του Κ.Ν.Σ. [62,62].

### **Οι κυτοκίνες στην ανοσολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης.**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι κυτοκίνες πιθανώς εμπλέκονται σε τρία σημεία της πορείας της νόσου:

1. Στην περιφερική ανοσολογική ενεργοποίηση
2. Στην είσοδο των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και
3. Στην βλάβη της μονάδας μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων [63].

Ένα πιθανό μοντέλο της αλληλουχίας έκκρισης κυτοκινών πού οδηγεί στην καταστροφή της μυελίνης είναι το ακόλουθο: Τα μεγάλα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος μετά από πιθανή έκθεση σε ιό ή σε κάποιο αυτοαντιγόνο εκκρίνουν IL- 12 η οποία ευνοεί την διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων σε Th1 τα οποία εκκρίνουν IFN-γ και TNF-α.

Οι τελευταίες :

1. Διεγείρουν την έκκριση IL-12 από τα μεγάλα μονοπύρρηνα,
2. Επάγουν θετικά την έκφραση μορίων προσκόλλησης στον BBB (ICAM-1, VCAM-1) καθώς και την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-3 και MMP-9)
3. Διεγείρουν τα μακροφάγα και τα μικρογλοιακά κύτταρα του Κ.Ν.Σ., τα οποία καταστρέφουν από κοινού με τα Th1 κύτταρα την μυελίνη των νευραξόνων μέσω έκκρισης TNF-α, MMP-3 και MMP-9
4. Αναστέλλουν την έκκριση IL-4 και IL-10 από τα Th2 λεμφοκύτταρα (η IFN-γ),
5. Προκαλούν απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων μέσω Fas συνδέτη, και πιθανόν αναστολή της απόπτωσης των αυτοδραστικών T λεμφοκυττάρων μέσω υπερρύθμισης του s CD95.

Οι κυριότερες αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες: IL-4, IL-10, και IL-6 που εκκρίνονται από τα Th2 λεμφοκύτταρα γενικά ανταγωνίζονται την Th1 ανοσολογική απάντηση σε πολλά επίπεδα (αναστολή της Th1 των T λεμφοκυττάρων, αναστολή έκκρισης IFN-γ από τα Th1 λεμφοκύτταρα, αναστολή ενεργοποίησης της μικρόγλοιας και των μακροφάγων του ΚΝΣ), αλλά πιθανόν να συμμετέχουν και αυτές στην παθογένεση της νόσου.

### **Μελέτες σχετικά με τις κυριότερες κυτοκίνες στην σκλήρυνση κατά πλάκας**

Διάφορες μελέτες έχουν διεξαχθεί για την έκκριση των κυτοκινών στα διάφορα στάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας με αντικρουόμενα και αντιφατικά αποτελέσματα. Έχουν αναφερθεί αυξημένα, φυσιολογικά και μειωμένα επίπεδα σχεδόν όλων των κυτοκινών. Ακόμη προτάθηκαν πειραματικά ζωικά μοντέλα πολλαπλής σκλήρυνσης για να μελετηθούν τα διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, αλλά τα εξαχθέντα δεδομένα δεν είναι ακόμη σαφή. Τέτοια αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τα επίπεδα των κυτοκινών στη σκλήρυνση κατά πλάκας πιθανότατα αντανακλούν μεθοδολογικά διλήμματα όπως και την περίπλοκη βιολογία των κυτοκινών.

Τρεις κύριες κυτοκίνες, η IFN-γ, η IL-10 και ο TNF-α πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργό φάση της ανοσολογικής απάντησης που υποκρύπτεται

της πολλαπλής σκλήρυνσης, ενώ διάφορες άλλες κυτοκίνες όπως η IL-12, IL-4, IL-17, IL-19 και IL-22 δείχνουν να έχουν μεγάλο ενδιαφέρον.

Σχετικά με τον TNF- $\alpha$  υπάρχουν δεδομένα που αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση σε σχέση με τους μάρτυρες [64].

Πιο συγκεκριμένα ο αριθμός των κυττάρων του αίματος στο οποίο ανιχνεύθηκε mRNA υπεύθυνο για την σύνθεση του TNF- $\alpha$ , και ο αριθμός των μονοκυττάρων του αίματος που βρέθηκε να εκκρίνει TNF- $\alpha$  ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών παρά στην ομάδα των μαρτύρων. Τα αυξημένα επίπεδα κυττάρων που εκκρίνουν TNF- $\alpha$  μπορεί να είναι σημαντικά για την επαγωγή της προφλεγμονώδους αυτοάνοσης απάντησης στην πολλαπλή σκλήρυνση [65].

## 8. ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΟΥ TNF- $\alpha$ ΣΤΗ MS

Βασικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (MS) φαίνεται να διαδραματίζει ο TNF, ο οποίος επιτελεί μια σειρά λειτουργιών στην παθοφυσιολογία των κυττάρων. Έτσι, η πρόσδεσή του στην επιφάνεια των κυττάρων μπορεί να σηματοδοτήσει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση ή ακόμη και τον θάνατό τους. Η πρόσδεση του TNF στην επιφάνεια των κυττάρων γίνεται με τη βοήθεια δύο υποδοχέων: του TNFR-1 και του TNFR-2. Οι υποδοχείς μεταβιβάζουν την εντολή που στέλνεται από τον TNF στο εσωτερικό του κυττάρου, προκειμένου να αρχίσουν οι διεργασίες που θα επιτρέψουν την εκτέλεσή της.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αποκάλυψαν ότι ενώ στα πρώιμα στάδια έξαρσης της σκλήρυνσης κατά πλάκας ο TNF είναι καταστρεπτικός γιατί φαίνεται να εντείνει τα συμπτώματα της νόσου, ακολούθως, προκειμένου να επέλθει ύφεση της νόσου η παρουσία του είναι απαραίτητη. Η παραπάνω ιδιαιτερότητα εξηγεί τον λόγο για τον οποίο πρόσφατες προσπάθειες χορήγησης anti-TNF σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπήρξε όχι μόνον ατελέσφορη αλλά ενέτεινε τα συμπτώματα της νόσου. Οι ασθενείς, περνώντας από τη φάση ύφεσης της νόσου, χρειάζονταν τον TNF για να καταστείλουν την ανοσοποιητική τους αντίδραση, και η αγωγή που τους χορηγήθηκε τον καθιστούσε ανενεργό!

Συνοπτικά λοιπόν, ο TNF φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της φλεγμονώδους απομυελίνωσης, (τόσο στο περιφερικό νευρικό

σύστημα όσο και στο ΚΝΣ). Ενεργοποιημένα, αυτοδραστικά T-κύτταρα και μακροφάγα απελευθερώνουν TNF-α, ο οποίος με τη σειρά του διευκολύνει την έναρξη μιας τοπικής ανοσολογικής αντίδρασης. Αυτή η αντίδραση μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο και λύση του BBB. Στη συνέχεια, ο TNF-α μπορεί να διεγείρει τα μακροφάγα να απελευθερώσουν αντιδραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου και οξειδίου του αζώτου, οδηγεί σε παραγωγή συμπληρώματος, και πρωτεασών οι οποίες αυξάνουν περαιτέρω τη ζημιογόνο φλεγμονώδη διαδικασία [66-71].

### **Κλινικά στοιχεία**

Μελέτες αυτοψίας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας κατέδειξαν υψηλά επίπεδα TNF-α στις δραστικές θέσεις βλάβης MS (Hofman et al. 1989). Σε ασθενείς με χρόνια προοδευτική MS, τα επίπεδα του TNF-α στο ENY είναι συγκριτικά αυξημένα συγκριτικά με τους μάρτυρες, και τα επίπεδα συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου, το ποσοστό της νευρολογικής επιδείνωσης, και με χειρότερη πρόγνωση μετά από 24 μήνες παρακολούθησης (Sharief και Hentges, 1991). Η δε παρουσία φυσιολογικών επιπέδων κυτοκίνης στον ορό υποδεικνύει ότι ο TNF-α παράγεται τοπικά από εγγενή κύτταρα του ΚΝΣ σε ασθενείς με ενεργό MS (Sharief και Hentges, 1991).

Σε μία άλλη μελέτη, μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος από ασθενείς με MS βρέθηκαν να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες TNF-α στην παρόξυνση ή σε έξαρση συμπτωμάτων σε σύγκριση με κύτταρα από τους ίδιους ασθενείς κατά την διάρκεια περιόδων ύφεσης της νόσου (Rieckmann et al. 1995).

### **Στοιχεία από ζωικά μοντέλα**

Ο επιβλαβής ρόλος του TNF-α υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες σε ζωικά μοντέλα σκλήρυνσης κατά πλάκας [πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE)]. Η θεραπεία με διαλυτό TNFR1 - IgG πρωτεΐνη σύντηξης ή αντι-TNF αντισώματα εμπόδισε την ανάπτυξη της EAE (Ruddle et al. 1990 Selmaj et al. 1991 . Körner κ.ά.



1997a), και αυτή η προστατευτική επίδραση παρατάθηκε για αρκετούς μήνες μετά την απόσυρση της θεραπείας (Selmaj et al. 1995).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη της κλινικής νόσου σε ποντίκια επί χαμηλών επιπέδων TNF- $\alpha$  (Körner et al. 1997b, Kassiotis et al. 1999). Ωστόσο, σε αυτά τα ποντίκια ο ρυθμός της εξέλιξης μετά την έναρξη της νόσου και η μέγιστη σοβαρότητα της νόσου ήταν συγκρίσιμη με των άλλων που είχαν αυξημένα επίπεδα του TNF- $\alpha$ . Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο του TNF στην έναρξη του νευρολογικού ελλείμματος στην ΕΑΕ, αλλά η παρουσία του δεν φαίνεται να απαιτείται για την εξέλιξη της νόσου.

Άλλες μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι επί ανεπάρκειας του TNFR2, εκδήλωναν σοβαρότερη νόσο με σοβαρή φλεγμονή και απομυελίνωση (Suvannavejh et al. 2000, Kassiotis και Kollias 2001). Επιπλέον, δείχθηκε ότι ο TNFR2 παρέχει προστατευτικές δράσεις, μέσω αναγέννησης των ολιγοδενδρικών κυττάρων και καταστολής των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων (Suvannavejh et al. 2000). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν τους αποκλίνοντες ρόλους των επιμέρους TNFRs στο ΚΝΣ, με τον TNFR1 να παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή του ΚΝΣ και να οδηγεί σε απομυελίνωση και τον TNFR2 προφανώς να περιορίζει την παθολογία, ενδεχομένως με την εξάλειψη των αυτοδραστικών CD4 + T κύτταρων και των μακροφάγων και/ή παίζοντας ρόλο στην επαναμύελωση.

Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερ-εκφράζουν TNF- $\alpha$  αποκλειστικά στο ΚΝΣ ανέπτυξαν απομυελίνωση που μπορεί να τροποποιηθεί με τη χορήγηση αντι-TNF -  $\alpha$  παραγόντων (Probert et al. 1995). Επιπλέον, διαγονιδιακά ποντίκια που υπερ-εκφράζουν TNF- $\alpha$  και την ίδια στιγμή έχουν ανεπάρκεια σε CD4 + T λεμφοκύτταρων,  $\beta$ 2-μικροσφαιρίνη και άλλα κύτταρα ή μόρια που εμπλέκονται στην προσαρμοστική ανοσία ανέπτυξαν απομυελίνωση στον ίδιο βαθμό με αυτά που είχαν ανεπηρέαστη την προσαρμοστική ανοσοποιητική απόκριση (Kassiotis et al. 1999). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο TNF- $\alpha$  εγγενώς προκαλεί πρωτογενή απομυελίνωση, απόπτωση και νευρολογικές βλάβες.

Επίσης σε διαγονιδιακά ποντίκια με έκφραση μόνο του tmTNF, και εν απουσία sTNF, έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την έναρξη και την πρόοδο της ΕΑΕ, και την ίδια στιγμή διατηρεί τις ιδιότητες της αυτοανοχής και της αντίστασης σε λοιμώξεις (Alexorouliou et al. 2006). Αυτή η ικανότητα του tmTNF για διατήρηση

των ανοσοποιητικών ιδιοτήτων όπως αυτοανοχής και την αντίσταση στις λοιμώξεις, και ενώ παράλληλα περιορίζει τις άλλες λειτουργίες του TNF $\alpha$ , συμπεριλαμβανομένης της πρωτογενούς απομυελίνωσης και την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων, προτείνει την πιθανότητα της επιλεκτικής αναστολής της σηματοδότησης sTNF/TNFR1 ως θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (Alexoroulou et al. 2006).

## **9. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ANTI-TNF ANΤΙΣΩΜΑΤΑ**

Τα πρώτα πειράματα που σχετίζονται με τη λειτουργία του TNF στην παθογένεση της βακτηριακής σήψης, διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα σήψης χρησιμοποιώντας αντι-TNF αντισώματα [72], και έδειξαν ότι τα αντισώματα αυτά, παρέχουν προστασία από σηψαιμία σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Ωστόσο, επακόλουθες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σήψη δεν έδειξαν όφελος με την αντι-TNF θεραπεία, αντίθετα δείχτηκε ραγδαία επιδείνωση των σημείων και των συμπτωμάτων της σήψης.

Το 1991, μελέτες σε ζωικά μοντέλα που υπερεκφράζουν TNF, έδειξαν ένα αιτιώδη ρόλο του TNF στην ανάπτυξη πολυαρθρίτιδας και ότι οι θεραπείες με αντι-TNF- $\alpha$  αντισώματα, θα μπορούσαν να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση στην φλεγμονώδη αρθρίτιδα [73].

Αυτό επιβεβαιώθηκε αργότερα και με άλλες κλινικές δοκιμές [6], και οδήγησαν στην ανάπτυξη των άκρως επιτυχημένων θεραπευτικών επιλογών για την προσέγγιση διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων όπως η ΡΑ, οι ΣΠΑ, οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και του οφθαλμού.

## **10. ANTI-TNF- $\alpha$ ANΤΙΣΩΜΑΤΑ**

Από το 1998 μια σειρά από βιολογικούς παράγοντες που στοχεύουν την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη του TNF- $\alpha$  έχουν εισαχθεί για τη θεραπεία της ΡΑ, της νεανικής πολυαρθρίτιδας, των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, της ΨΑ και της ΑΣ. Αυτοί οι παράγοντες είναι πιο αποτελεσματικοί από τα παραδοσιακά – κλασσικά DMARDs και προσφέρουν ταχύτερη δράση, πιο αποτελεσματική αναστολή

της δομικής βλάβης που σχετίζεται με τη φλεγμονώδη διεργασία [73-78]. Η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα επεκτείνεται και σε πολλές άλλες συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές, όπως την αγγειίτιδα, τη ραγοειδίτιδα, κλπ.

#### **11. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-TNF –Α ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:**

- α) Στοχεύουν στην αντιμετώπιση φλεγμονώδους διεργασίας με σκοπό την ύφεση της νόσου.
- β) Την πρόληψη ή την επιβράδυνση των αρθρικών, δερματικών καθώς και των δομικών-ακτινολογικών βλαβών (διαβρώσεων).
- γ) Τη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

#### **12. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNF**

Ολοένα και περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι το υψηλό κόστος των βιολογικών τροποποιητικών της νόσου φάρμακων, αντισταθμίζεται από τα οικονομικά οφέλη που επιφέρει η θεραπεία αυτή. Πιο συγκεκριμένα η βιολογική θεραπεία μπορεί να μειώσει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση, μειώνει την ανάγκη για άλλες θεραπείες, μειώνει τις ανάγκες περίθαλψης, μπορεί να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής και να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής. Οι υψηλές αυτές παροχές αποδεικνύονται και επιβεβαιώνονται από πολλές ερευνητικές μελέτες αλλά και στην κάθε μέρα κλινική πράξη. Διαφαίνεται λοιπόν ότι οι anti TNFs βιολογικοί παράγοντες αποτελούν σημαντικό μέρος της θεραπείας των αυτοάνοσων φλεγμονωδών νοσημάτων και η χρήση τους διευρύνεται ολοένα και περισσότερο.

Ωστόσο δεν πρέπει να αγνοούνται οι ανεπιθύμητες δράσεις καθώς επίσης και οι αντενδείξεις των φαρμάκων αυτών (πίνακας 3) που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν δραματικές συνέπειες. Θα πρέπει λοιπόν η χορήγηση τους να είναι προσεκτική και εξαιρετικά επιλεκτική και να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις κατάλληλες κατευθυντήριες γραμμές και μόνο με την επίβλεψη ειδικού ιατρού.

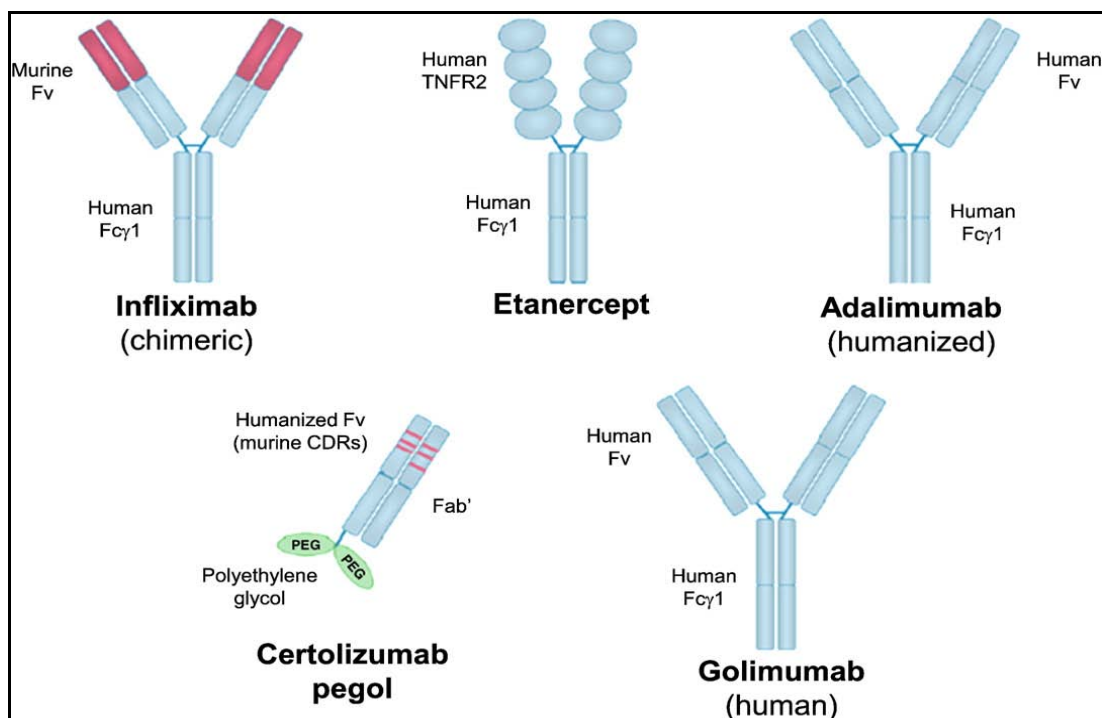
- |  |  |
|--|--|
| 1. Ενεργός λοίμωξη                           |  |
| 2. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης όπως   | -Παλαιά ή λανθάνουσα φυματίωση<br>- Σηπτική αρθρίτιδα<br>- Εμμένουσες ή υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις<br>-Ενεργείς λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων |
| 3. Ιστορικό κακοήθειας (< 5 έτη)             |  |
| 4. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III, IV) |  |
| 5.Ιστορικό απομυελινωτικής νόσου             |  |
| 6.Εγκυμοσύνη και γαλουχία                    |  |

**Πίνακας 3.** Αντενδείξεις θεραπείας με αναστολείς του TNF-α

### 13. ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΙ ΑΝΤΙ-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί 5 αντι-TNFα παράγοντες για την θεραπεία των φλεγμονωδών αρθριτίδων:

1. Το **Infliximab** (Remicade) το οποίο είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντι-TNFα αντίσωμα
2. Το **Adalimumab** (Humira), το οποίο είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντι-TNFα αντίσωμα
3. Το **Etanercept** (Enbrel) μια πρωτεΐνη σύντηξης του p75 με IgG1 ανοσοσφαιρίνη
4. Το **Certolizumab pegol**, (Cimzia) πολυαιθυλενογλυκολιωμένο, θραύσμα Fab ενός εξανθρωπισμένου IgG1 μονοκλωνικού αντισώματος
5. Το **Golimumab**, (Simponi) ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα. (σχήμα 11)



**Σχήμα 11.** Απεικόνιση της δομής των αντι-TNFs

Καθένας από τους αντι-TNF-α χορηγείται με συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα αναλόγως της νόσου και συγκεκριμένη οδό χορήγησης αναλόγως του σκεύασματος που έχει επιλεγεί (Πίνακας 4).

Αντι-TNF παράγοντας	Δόση στη PA	Δόση στην ΑΣ	Δόση στην ΨΑ	Δόση στην IBD	Εφαρμογή
<b>Infliximab</b>	3 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	iv κάθε 2 μήνες
<b>Etanercept</b>	25 mg 50mg	25 mg 50 mg	25 mg 50 mg	Not used	s.c twice weekly s.c. once weekly
<b>Adalimumab</b>	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	s.c. every 2 weeks
<b>Golimumab</b>	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	s.c. every 4 weeks
<b>Certolizumab</b>	200 mg	200 mg	200 mg	Ελεγχόμενη χορήγηση στην USA	s.c. every 2 weeks

IBD: Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

**Πίνακας 4.** Δόσεις και οδός χορήγησης των anti-TNFs

Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες δεσμεύονται με υψηλή συγγένεια με τον sTNF [78]. Το infliximab και το adalimumab συνδέονται με μονομερή και τριμερείς μορφές sTNF. Η δισθενής δομή, τους επιτρέπει να δεσμεύουν 2 τριμερή sTNF ταυτόχρονα σχηματίζοντας έτσι πολυμερικά συμπλέγματα.

Σε αντίθεση, το Etanercept δεσμεύει κυρίως τριμερή TNF σε κάθε βραχίονα επαφής του υποδοχέα [80]. Επίσης οι ανταγωνιστές του TNF συνδέονται με tmTNF, και οι κυτταρικές και βιοχημικές συνέπειες αυτής της δέσμησης - διασταύρωσης εξαρτώνται από την tmTNF. Στο πλαίσιο αυτό, τα αντι-TNF μονοκλωνικά αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να διασταυρώνουν δύο τριμερή tmTNF σχηματίζοντας έτσι πολυμερή, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αντίστροφη σηματοδότηση. Το Etanercept, συνδέεται επιλεκτικά με δύο βραχίονες του υποδοχέα σε να απλό tmTNF τριμερές, με ελάχιστη ή καμία δυνατότητα να συνδεθούν εγκάρσια το ένα με το άλλο tmTNF [81].

Το infliximab και το adalimumab έχουν παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην ΡΑ, στην ψωρίαση, στην ΨΑ, στην ΑΣ και τη νόσο του Crohn. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρεμπόδιση LT με το Etanercept, δεν προσφέρει κανένα πρόσθετο όφελος πάνω από τον αποκλεισμό του TNF στη θεραπεία της ΡΑ. Το Etanercept διαφέρει από το infliximab και το adalimumab κατά κύριο λόγο στην έλλειψη αποτελεσματικότητας στις κοκκιωματώδεις παθήσεις, όπως η νόσος του Crohn, την κοκκιωμάτωση Wegener και τη σαρκοείδωση. Η κλινική αποτελεσματικότητα δεν είναι ίδια για όλους τους anti-TNFs, όπως αυτό προκύπτει από κλινικές δοκιμές. Οι διαφορές αυτές είναι πιθανόν να οφείλονται στο μηχανισμό δράσης στη φαρμακοκινητική καθώς επίσης και στους διάφορους παθογεννητικούς μηχανισμούς της νόσου για την οποία χρησιμοποιούνται. Έτσι, ενώ οι παράγοντες αυτοί θεωρούνται ομοιογενείς ουσίες, δεν είναι ισοδύναμα όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα σε όλα τα νοσήματα, μιας και το Etanercept δεν έχει έγκριση χορήγησης στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [82].

Τέλος η υψηλή αποτελεσματικότητα με αντι-TNF- α αντισώματα στη θεραπεία των ασθενών με ΡΑ μαζί με τις παθογενετικές ομοιότητες μεταξύ ΡΑ και MS οδηγούν στη λογική για θεραπεία της MS με παράγοντες δέσμησης του TNF.

Δύο κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν στην MS με αντι-TNF - α παράγοντες. Σε μία πρώτη ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης I, infliximab χορηγήθηκε σε δύο ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη MS [83]. Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν επιδείνωση της νόσου, με αύξηση του αριθμού των βλαβών, όπως αυτό αποδείχτηκε από την MRI απεικόνιση των βλαβών, και παράλληλη αύξηση της παρουσίας λευκοκυττάρων στο ENY με υψηλούς IgG τίτλους. Ευρήματα τα οποία υποδηλώνουν αύξηση της δραστηριότητας της νόσου.

Σε μία δεύτερη φάσης II τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με Lenercept η θεραπεία διεκόπη λόγω μιας δοσο-εξαρτώμενης αύξησης της συχνότητας και της σοβαρότητας των κρίσεων MS [84]. (The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group, 1999). Έτσι τα μέχρι στιγμής απρόσμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές με αντι TNF –α παράγοντες, αποθαρρύνουν τους Νευρολόγους για τη θεραπεία ασθενών με MS με τους αναστολείς αυτούς. Σε κάθε περίπτωση όμως απαιτείται σε βάθος έρευνα για τις δράσεις του TNF – α στη νευρολογική αυτή νόσο.

#### **14. ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF-α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Ήδη από τις κλινικές δοκιμές ανάπτυξης αυτών των φαρμάκων τέθηκε η υποψία ότι μία από τις παρενέργειες τους, θα μπορούσε να είναι η απομυελινωτική νόσος.

Στην πραγματικότητα, μετά την αποτυχία της θεραπείας με αναστολείς του TNF στην MS, δημοσιεύθηκε ένας αυξανόμενος αριθμός περιπτώσεων εμφάνισης αλλοιώσεων συμβατών με απομυελινωτικές βλάβες σε MRI εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι - TNF α αντισώματα [85-92].

Επίσης, υπήρξαν αναφορές για την ανάπτυξη κλινικής εκδήλωσης, είτε ως ένα μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο, ή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό MS ή σαν MS (MS-like) απομυελινωτική νόσο [93-104]. Αν και δεν είναι σαφές αν αντιπροσωπεύουν οι αναφορές αυτές συμπτωματικά γεγονότα ή αν πράγματι είναι παρενέργειες των νέων αυτών θεραπειών, μια σειρά από στοιχεία υποδεικνύουν την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ αντι-TNFα παραγόντων και απομυελινωτικών νόσων. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να συναχθούν από τις περιγραφείσες

μεμονωμένες περιπτώσεις, καθώς επίσης και από τις αναγραφόμενες παρενέργειες της βάσης δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών FDA (έτος 2001).

Σε αυτή τη βάση δεδομένων καταγράφηκαν 19 ασθενείς με PA (17 λάμβαναν θεραπεία με Etanercept και 2 με Infliximab), οι οποίοι ανέπτυξαν νευρολογικές βλάβες που σχετιζόνταν με απομυελινωτικές αλλοιώσεις του ΚΝΣ.

Τα σημεία και τα συμπτώματα ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ασθενείς με MS:

- (i) η ηλικία των ασθενών ήταν μεταξύ 21 και 56 χρόνων
- (ii) ο μέσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας και της εμφάνισης των συμπτωμάτων ήταν 5 μήνες
- (iii) ορισμένοι ασθενείς είχαν προηγούμενο ιστορικό MS και ανέφεραν συμπτώματα που υποδηλώνουν επιδείνωση ή έξαρση της νόσου
- (iv) η απόσυρση του φαρμάκου οδήγησε σε μερική ή πλήρη υποχώρηση της νευρολογικής συμπτωματολογίας σε όλες τις περιπτώσεις.

Μόνο σε έναν ασθενή επανα-χορηγήθηκε το φάρμακο και υπέστη επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων καθώς και των απεικονιστικών MRI ευρημάτων.

Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, η διευκρίνιση του κατά πόσον οι βιολογικοί παράγοντες σχετίζονται πραγματικά με την ανάπτυξη MS, ή αν εμπλέκονται άλλες απομυελινωτικές αυτοάνοσες διεργασίες δεν υπάρχει. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται μεγαλύτερη ταύτιση – απόδειξη από αυτή που μέχρι σήμερα τεκμηριώνεται.

Επιπλέον, υπέρ μιας πιθανής αιτιώδους σχέσης είναι το γεγονός ότι οι αντι-TNFs θεραπείες επάγουν και άλλες αυτοάνοσες νόσους, όπως αγγειίτιδα, Συστηματικό ερυθματώδη λύκο, πνευμονική ίνωση [106] και άλλες αυτοάνοσες νευρολογικές καταστάσεις, όπως η άσηπτη μηνιγγίτιδα [107] και η αξονική ή η απομυελινωτική πολυνευροπάθεια [108]. Επιπλέον αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στην ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, αντιπυρηνικών αντισωμάτων(ANA), αντι-διπλής έλικας DNA και αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, ακόμη και εν απουσία οποιασδήποτε συσχέτισης με ειδικά κλινικά σύνδρομα [109].



## 15. ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙ-TNF ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σε μια μελέτη του 2001, περιγράφονται 19 περιπτώσεις απομυελίνωτικής νόσου μετά από χρήση αντι-TNF-α θεραπείας, οι οποίες προσδιορίζονται από την επιτήρηση του FDA. Τα πιο κοινά νευρολογικά συμπτώματα ήταν παραισθησίες, διαταραχές της όρασης, σύγχυση και διαταραχές στη βάρδιση που αναπτύχθηκε κατά μέσο όρο μετά από 5 μήνες θεραπείας (17 θεραπεία με Etanercept και 2 με Infliximab). Ολική ή μερική υποχώρηση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά τη διακοπή του φαρμάκου, και μόνο ένας ασθενής, στον οποίο επαναχορηγήθηκε το φάρμακο και υπέστη επιδείνωση των συμπτωμάτων και των MRI απεικονιστικών ευρημάτων. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς είχαν προηγούμενο ιστορικό σκλήρυνσης κατά πλάκας, στους οποίους η χορήγηση του φαρμάκου επιδείνωνε τα συμπτώματα και οδηγούσε σε έξαρση της νόσου [101].

Επίσης, ο Shin και οι συνεργάτες του, περιγράψανε 15 περιπτώσεις εκδήλωσης Gillian Bare Syndrome (GBS) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF-α. [Τα στοιχεία προέρχονται από τη βάση δεδομένων του FDA των ΗΠΑ]. Εννέα ασθενείς έλαβαν Infliximab, πέντε έλαβαν Etanercept, και ένας Adalimumab. Η εκδήλωση των συμπτωμάτων επισυνέβαινε, μεταξύ 6 εβδομάδων και 2 ετών, από την έναρξη της θεραπείας. Οκτώ ασθενείς είχαν ιστορικό που θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στην ανάπτυξη του GBS, όπως λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού, γριπώδη συνδρομή, προηγηθείσα έγχυση εμβολίου της γρίπης και πυρετό άγνωστης αιτιολογίας. Ανέφεραν, επίσης, έναν ασθενή με PA στον οποίο αταξία και δυσαρθρία αναπτύχθηκε ενώ ελάμβανε θεραπεία με Infliximab. Τα νευρολογικά συμπτώματα επιδεινώθηκαν με διαδοχικές εγχύσεις infliximab και, μετά από 6 μήνες, διαγνώστηκε Miller-Fisher σύνδρομο. (παραλλαγή του συνδρόμου του GBS) [102].

Ομοίως, ο Simsec και συνεργάτες, περιγράψανε 15 περιπτώσεις οπτικής νευρίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-TNF –α θεραπεία. Οκτώ ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη, πέντε υπό ετανερσέπτη, και δύο υπό adalimumab. Επτά ασθενείς είχαν διάγνωση PA, δύο ασθενείς νόσο του Crohn, τρεις νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA), ένας ασθενής με ΨΑ, και ένας με νεανική σπονδυλαρθρίτιδα. Ο

μέσος χρόνος της θεραπείας μέχρι την εκδήλωση της οπτικής νευρίτιδας ήταν 7,5 μήνες, 2-18 μήνες, και οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις ήταν: ετερόπλευρη οπισθοβολβική σε οκτώ ασθενείς, πρόσθια αμφοτερόπλευρη σε τέσσερις ασθενείς, ετερόπλευρη πρόσθια σε δύο, και αμφοτερόπλευρη οπισθοβολβική σε έναν ασθενή. Για τη θεραπεία της οπτικής νευρίτιδας, χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη.

Με την εν λόγω θεραπεία, οκτώ ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων, τέσσερις ασθενείς συνέχισαν έχουν συμπτώματα, και ένας ασθενής πέτυχε μερική ύφεση. Δύο ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη. Ο ένας μπήκε σε πλήρη ύφεση και ο άλλος σε μερική ύφεση, και ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με adalimumab [103].

Επίσης ο Solomon και συνεργάτες παρουσίασαν 10 νέα περιστατικά νευρολογικής νόσου, σχετιζόμενα με anti-TNF θεραπεία. Περιγράφουν οκτώ περιπτώσεις απομυελίνωσης του ΚΝΣ και δύο του περιφερικού νευρικού συστήματος. Τα χαρακτηριστικά από αυτές τις περιπτώσεις αναλύθηκαν με δεδομένα από 141 πρόσθετες περιπτώσεις της βιβλιογραφίας. Η έναρξη της νόσου ήταν μεταξύ των ηλικιών 36 και 65 ετών, και το 84% των περιπτώσεων αφορούσε το ΚΝΣ. Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν εντός ενός έτους από την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α. Στην πλειονότητα 71% των περιπτώσεων η θεραπεία αφορούσε το Etanercept, ενώ στην πλειονότητα των νευρομυϊκών συνδρόμων, η χορηγούμενη θεραπεία ήταν το infliximab. Σημαντική αναπηρία παρέμεινε στο 67% των περιπτώσεων [104].

Επιπρόσθετα, ο Fromont A με τους συνεργάτες του, αναφέρουν τρεις νέες περιπτώσεις φλεγμονωδών επεισοδίων απομυελίνωσης του ΚΝΣ μετά από θεραπεία με αντι-TNF-α. Τα νευρολογικά συμπτώματα εμφανίστηκαν κατά μέσο όρο 5 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε όλους τους ασθενείς, η φλεγμονώδης διεργασία επιβεβαιώθηκε με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Τα συμπτώματα, ολικώς ή μερικώς παρήλθαν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την διακοπή της θεραπείας με αντι-TNFα, εκτός από έναν ασθενή που ανέπτυξε οριστικά σκλήρυνση κατά πλάκας [105].

Σε μια άλλη μελέτη, ο Lees, και οι συνεργάτες του, αξιολόγησαν το προφίλ ασφάλειας των αντι-TNF-α παραγόντων σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab στο Εδιμβούργο μεταξύ 1999-2007. Βρήκαν έξι ασθενείς με

υποψία απομυελινωτικής νόσου μετά από χορήγηση infliximab. Ωστόσο, μόνο τρεις από αυτούς τους ασθενείς είχαν ενδείξεις οριστικής νευρολογικής πάθησης [106].

Επιπλέον, ο Lozeron και οι συνεργάτες του περιγράφουν μια μακροπρόθεσμη συνέχιση παρακολούθηση (μέση διάρκεια 41 μήνες) πέντε ασθενών με απομυελινωτική πολυνευροπάθεια απότοκη θεραπείας με αντι-TNF. Δύο ασθενείς ελάμβαναν infliximab, ένας adalimumab, ένας infliximab και etanercept, και ένας έλαβε τρεις ( infliximab, adalimumab και infliximab). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια πορεία της νευροπάθειας είναι μεταβλητή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διακοπή των αντι-TNFs-α δεν είναι πάντα απαραίτητη για τον έλεγχο της νόσου [107].

Επίσης, ο Bernatsky σε μια case-control μελέτη, εκτίμησε τις συνέπειες των anti-TNF παραγόντων για απομυελινωτική νόσο σε ασθενείς με PA. Διαπίστωσε ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-IL-1 (anakinra), είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης απομυελίνωσης. Ωστόσο, δήλωσε ότι ο φαινομενικός αυτός κίνδυνος οφείλετο στη χρήση anakinra σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για απομυελινωτική νόσο, προκειμένου να μη λάβουν anti-TNF θεραπεία[108].

Επιπρόσθετα μια αναζήτηση αναφορών για νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το infliximab, adalimumab, certolizumab-pegol και etanercept στο Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [FAERS] από 1η Ιανουαρίου 2000 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2009, περιγράφει 772 αναφορές. Οι περισσότερες ήταν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν PA (393, 50,9 %) ακολουθούμενη από τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (140, 18,1 %). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία ή το φύλο, μεταξύ των ασθενών με IBD και αυτών με ρευματολογικά νοσήματα ( $P = 0,584$  και  $P = 0,055$ , αντίστοιχα). Η ετανερσέπτη ήταν το φάρμακο με τις περισσότερες αναφορές (327, 42,4 %), ακολουθούμενη από το infliximab (276, 35,8 %) ( $P = 0,008$ ). Η περιφερική νευροπάθεια ήταν η πιο κοινή νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) (296 εκθέσεις, 38,3 %) ακολουθούμενη από την απομυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (153 εκθέσεις, 19,8 %). Στην πλειονότητα (551, 71,4 %) των αναφορών η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν « δυνητική » στο υπόλοιπο ποσοστό « πιθανή» Α.Ε. και σε καμία περίπτωση δεν χαρακτηρίστηκε ως « οριστική » ΑΕ από τους anti-TNFs [109].

Στον πίνακα 5 & 6, περιγράφονται οι αναφερόμενες ομαδικές και μεμονωμένες περιπτώσεις εκδήλωσης νευρολογικών παρενεργειών μετά από χορήγηση anti-TNF-α θεραπείας.

Τέλος, στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός αναφορών (cases reports) απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ, και συνδρόμων περιφερικής νευροπάθειας μετά από anti-TNF-α θεραπεία. Φαίνεται λοιπόν, να υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της αντι-TNF-α θεραπείας και της ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου του ΚΝΣ και συνδρόμων περιφερικής νευροπάθειας, ωστόσο, εξακολουθεί να είναι δύσκολο να αποδειχτεί.

**Πίνακας 5.** Δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων απομυελινωτικής νόσου μετά από anti-TNF

Ερευνητής/Μελέτη	Αριθμός ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις	Αντι-TNFα παράγοντας	Προσβολή νευρικού συστήματος
Mohan N et al. (2001)	19	17 etarnecept 2 infliximab	Απομυελίνωση ΚΝΣ
Shin et al. (2006)	15	9 infliximab, 5 etarnecept 1 adalimumab	GBS (Gillian bare syndrome)
Simsek et al. (2007)	15	8 infliximab 5 etarnecept 2 adalimumab	οπτική νευρίτιδα
Solomon AJ et al. (2011)	10	8 etarnecept 2 Infliximab	8 απομυελίνωσης ΚΝΣ 2 απομυελίνωσης ΠΝΣ
Fromont A et al. (2008)	3	3 Abadacept	απομυελίνωση ΚΝΣ
Lees et al. (1999-2007)	6	6 Infliximab	Υποψία απομυελίνωσης
Lozeron et al. (2009)	5	2 infliximab 1 etarnecept 1 adalimumab 1 και με τους 3 anti-TNFs	Απομυελίνωτική πολυνευροπάθεια
A. Theibich et al. (2011)	6	infliximab etarnecept adalimumab	ενδείξεις απομυελίνωσης
Seror R, et al. (2013)	33	15 infliximab 12 Eternecept	22 απομυελίνωση ΚΝΣ 11 απομυελίνωση ΠΝΣ

		6 Adalimumab	
Al-Shahi Salman R. (2012)	7	???	Απομυελίνωση ΚΝΣ
Theibich A et al. (2008 – 2011)	6	Infliximab Adalimumab Etanercept	4 απομυελίνωση ΚΝΣ 2 απομυελίνωση ΠΝΣ
<u>Andreadou E</u> , et al. (2013)	4	1 Adalimumab 3 Etanercept	Απομυελίνωση ΚΝΣ
Li SY et al.	21	Adalimumab Infliximab	8 απομυελίνωση ΚΝΣ 13 απομυελίνωση ΠΝΣ
Tektonidou MG, et al.(2007)	2	Infliximab	πολυνευροπάθεια

**Πίνακας 6.** Μεμονωμένες αναφορές απομυελίνωτικής νόσου μετά από anti-TNF

<b>Ερευνητής Μελέτης</b>	<b>Φλεγμονώδης Νόσος</b>	<b>Αντι-TNFα παράγοντας</b>	<b>Νευρολογική εκδήλωση</b>
Alvarez-Lario B et al (2013)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Adalimumab	GBS
Matsumoto T, et al. (2013)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Adalimumab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Faillace C, et al. (2013)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Οπτική νευρίτιδα
Mercieca C, et al (2013)	Αγκυλοποιητική σποδυλίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Cereda CW et al (2013)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Paolazzi G, et al (2009)	Αγκυλοποιητική σποδυλίτιδα	Infliximab	Πολυεστιακή κινητική πολυνευροπάθεια με μπλοκ αγωγής
Ibrahim WH, et al (2007)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Sicotte NL, et al (2001)	Νεανική Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Mir Subías A et al.(2013)	Νόσος Crohn	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Li SY et al. (2010)	Υποτροποιάζουσα Ραγοειδίτιδα	Adalimumab	Οπτική νευρίτιδα
Hamon MA et al.(2007)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Adalimumab	Περιφερική πολυνευροπάθεια
Muteis-Olivas et al. (2005)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Dubcenco E,et al (2006)	Νόσος Crohn	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Enayati PJ, et al (2005)	Ελκώδης κολίτιδα	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Richez C, et al (2005)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
Richette P,et al (2004)	Αγκυλοποιητική σποδυλίτιδα	Infliximab	Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
Thomas CW et al. (2004)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Περιφερική πολυνευροπάθεια
Vadikolias K, et al, (2007)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Επιδείνωση προϋπάρχουσας μονονευρίτιδας
Cay HF, et al. (2006)	Νόσος Crohn	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Jarand J, et al. (2006)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Πολυνευροπάθεια
Tanno M, et al. (2006)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Winkelmann A, et al. (2008)	Ψωριασική αρθρίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Winkelmann A, et al. (2008)	Αγκυλοποιητική σποδυλίτιδα	Adalimumab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Fromont A,et al. (2009)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Adalimumab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Freeman HJ, et al. (2005)	Νόσος Crohn	Infliximab	Σκλήρυνσης κατά πλάκας
Sukal SA, et al. (2006)	Ψωριασική αρθρίτιδα	Etanercept	Σκλήρυνσης κατά πλάκας



## 16. ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΙ ΟΙ ΑΝΤΙ-TNF- $\alpha$ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ;

Στοιχεία από μελέτες σε ΕΑΕ έδειξαν ότι ο TNF-  $\alpha$  είναι παρόν κατά την οξεία φάση της απομυελινωτικής νόσου και τα αυξημένα επίπεδα της κυτταροκίνης αυτής κάνουν τη νόσο πιο εκτεταμένη και πιο επιθετική. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν μια πιθανή ευεργετική επίδραση με την αναστολή του TNF, στην δραστηριότητα της νόσου. Ωστόσο, η χορήγηση αντι- TNF παραγόντων σε ασθενείς με MS οδήγησε σε αντίθετα αποτέλεσμα με αύξηση των κλινικής και ακτινολογικής δραστηριότητας της νόσου. Μια εξήγηση για αυτά τα απροσδόκητα αποτελέσματα που πιθανόν να σχετίζεται με τους αποκλίνοντες ρόλους του TNF είναι η παρατήρηση ότι ανεπαρκή επίπεδα TNFR2 μειώνουν τη σοβαρότητα της νόσου σε ποντίκια, καθώς και ο πιθανός ρόλος του TNF να προκαλέσει επαναμυελίνωση μέσω σηματοδότησης του TNFR2 μπορεί να εξηγήσει ότι οι θεραπευτική στρατηγική με εκλεκτική αναστολή του TNFR2, μπορεί να βελτιώσει τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΣΚΠ.

Επίσης είναι ενδιαφέρον ότι, παρά τον προφλεγμονώδη ρόλο του ο TNF στην οξεία φάση της ΕΑΕ έδειξε ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες κατά τις μεταγενέστερες φάσεις της νόσου, για παράδειγμα, εν απουσία του TNF, αυτοδραστικά T κύτταρα αποτυγχάνουν να επανέλθουν και κατ επέκταση η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων φαίνεται να μην είναι παρατεταμένη [110].

Επιπλέον, οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες του TNF δείχθηκε να είναι ανεξάρτητες από τη σηματοδότηση του TNFR1 [110]. Έτσι, τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν την ανοσολογική επίδραση ενεργοποίησης των αντι -TNF παραγόντων στην αναστολή της σηματοδότησης tmTNF/TNFR2.

Όμως παρά τα αρνητικά αποτελέσματα με αντι - TNF- $\alpha$  θεραπείες στην σκλήρυνση κατά πλάκας τίθενται τα εξής ερωτήματα:

- (i) Η επιδείνωση της νόσου συμβαίνει μόνο με lenercept ?
- (ii) Επαρκείς μελέτες με τους υπόλοιπους αντι-TNF- $\alpha$  παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα, δεν υπάρχουν. (στη μελέτη φάσης I με infliximab περιλαμβάνονται μόνο 2 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων)

(iii) κατά πόσον η επιλεκτική αναστολή του TNFR1 θα αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση της MS

Εν κατακλείδι, αποδείξεις από μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας και στην ΕΑΕ αρχικά πρότειναν ότι η εξουδετέρωση της δραστηριότητας του TNF-α θα μπορούσε να ωφελήσει την πορεία της νόσου. Αυτό όμως δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα από τις λίγες κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με κάποιους από αυτούς τους παράγοντες. Αυτό που θα μπορούσε να υποτεθεί, είναι ότι οι επιλεκτική αναστολή του sTNF ή σήματα από TNFR1, χωρίς την παρεμπόδιση του tmTNF σε TNFR2, θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντική θεραπεία της MS. Έτσι σύμφωνα με προβλέψεις, η ιστορία του αντι - TNFα στην MS δεν έχει ακόμη τελειώσει.

## **17. TNF-α ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

Όπως σε όλα τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, έτσι και στη νόσο Parkinson, τα επίπεδα του TNF και sTNFR1 είναι αυξημένα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα επίπεδα αυτά παραμένουν αυξημένα και στο νεκροτομικό υλικό σε εγκεφάλους ασθενών με νόσος Πάρκινσον, σε περιοχές που έχουν τη μεγαλύτερη απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων [111].

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ GBS και αντι - TNF-α θεραπείας, η υπάρχουσα σχετική βιβλιογραφία είναι αξιολογήσιμη. Μέχρι στιγμής περιγράφονται είκοσι τρεις περιπτώσεις εκδήλωσης GBS κατά τη διάρκεια αντι-TNF-α θεραπείας. Σε αρκετές περιπτώσεις, δεν υπήρχε σαφής χρονική συσχέτιση, οι περισσότεροι από τους μισούς είχαν μια πιθανή προηγούμενη λοίμωξη, και σε δύο περιπτώσεις το φάρμακο εκ νέου χορηγήθηκε χωρίς επανεμφάνιση του GBS. Επίσης σε άλλη μια αναφερόμενη περίπτωση, μιας πενιντάχρονης γυναίκας με PA υπό θεραπεία με Adalimumab, εκδήλωσε βαρύ GBS, με σοβαρή συμμετρική αδυναμία των ποδιών, η οποία γρήγορα επεκτάθηκε στα άνω άκρα και στους αναπνευστικούς μύες. Η θεραπεία με Adalimumab ξεκίνησε 13 μήνες πριν από την εκδήλωση του GBS και διεκόπη με την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ορολογική δοκιμασία για *Campylobacter jejuni* ήταν θετική. Για την θεραπεία του συνδρόμου απαιτήθηκε

επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για 9 μήνες. Δώδεκα μήνες αργότερα, η ασθενής χρησιμοποιούσε αναπηρικό καροτσάκι και μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, στους 24 μήνες περπατούσε λίγα βήματα με συστήματα υποβοήθησης. Έτσι στην περίπτωση αυτή καθώς και σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που περιγράφονται σε άλλες αναφορές της βιβλιογραφίας, η εκδήλωση του GBS δεν είναι ένα άμεσο αποτέλεσμα της αντι – TNFα θεραπείας, αλλά μια τυχαία σύμπτωση [112].

Όσον αφορά τη σχέση του TNF στην ισχαιμίας (εγκεφαλικό επεισόδιο) Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το ρόλο του [113].

Στη νόσο Alzheimer, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης φλεγμονής και αυξημένων επιπέδων TNF. Η παθολογία στη νόσο Alzheimer περιλαμβάνει την απορύθμιση των επιπέδων του TNF καθώς επίσης και άλλων προ- φλεγμονωδών κυτοκινών, τόσο σε ασθενείς όσο και σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών. Τα αυξημένα επίπεδα TNF φαίνεται να συσχετίζονται με την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου [114].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Μολονότι οι αντι-TNF-α παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία διαφόρων ρευματικών και μη ρευματικών νοσημάτων, έχουν συσχετιστεί με διάφορες νευρολογικές διαταραχές, σαν ΣΕΛ σύνδρομο, και αγγειίτιδα. Οι νευρολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν: διαταραχές των περιφερικών νεύρων το Guillain- Barre σύνδρομο, το σύνδρομο Miller Fisher, τη χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, την πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια με αναστολή της αγωγιμότητας, την πολλαπλή μονονευρίτιδα, την αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, την MS, την οπτική νευρίτιδα (ON) και την οξεία εγκάρσια μυελίτιδα.

Όμως μέχρι σήμερα, στην βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο αναφορές περιπτώσεων και σειρές περιστατικών οι οποίες συσχετίζουν τους anti-TNF

βιολογικούς παράγοντες με νευρολογικές εκδηλώσεις. Στις περισσότερες μάλιστα από αυτές τις αναφορές δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση της θεραπείας με την εκδήλωση της νόσου. Δηλαδή δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο προϋπάρχουσας νευρολογικής νόσου, και η χορήγηση των παραγόντων αυτών να συμβάλουν στην αναζωπύρωση μιας υποκλινικής κατάστασης. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό, οι νευρολογικές αυτές καταστάσεις να προϋπήρχαν σε λανθάνουσα – υποκλινική κατάσταση, και η χορήγηση ενός anti TNF, απλά να πυροδότησε την εκδήλωση της νόσου. Για το λόγο αυτό, αναλάβαμε τη διεξαγωγή μιας προοπτικής μελέτης με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και νευροφυσιολογικών εξετάσεων σε ασθενείς με PA και SpA με σκοπό να αποσαφηνίσουμε την υπόθεση αυτή, αλλά και να εκτιμήσουμε την επίπτωση των νευρολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του TNF- $\alpha$ .

## **2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με PA και SpA, οι οποίοι παρακολουθούνται σε τριτοβάθμιο κέντρο Ρευματολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου των Ιωαννίνων. Η επιλογή των ασθενών για χορήγηση θεραπείας με αναστολείς του TNF- $\alpha$ , έγινε μεταξύ του Μαΐου του 2009 και Δεκεμβρίου 2011.

Υποψήφιοι ασθενείς για συμμετοχή στη μελέτη ήταν αυτοί που νοσούσαν από PA σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) του 1987 [114] καθώς επίσης και ασθενείς με SpA, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του διεθνούς οργανισμού σπονδυλαρθριτιδας (ASAS) [115]. Επίσης οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, έπρεπε να είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στην μέχρι τότε θεραπεία με συνθετικά DMARDs και με βάση την κλινική (DAS 28, BASDAI, PASI κ.α) και εργαστηριακή τους αξιολόγηση (TKE CRP κ.λ.π), κρίθηκε σκόπιμη η χορήγηση βιολογικών anti-TNF παραγόντων. Όσον αφορά την επιλογή του anti-TNF έγινε με βάση τις ανάγκες της νόσου (πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία), αλλά και με βάση την προσωπική επιθυμία των ασθενών αφού πρωτίστως ενημερώθηκαν για τα δοσολογικά σχήματα (ευελιξία αυτών)[πίνακας 7.], την αποτελεσματικότητα και τις πιθανές παρενέργειες όλων των διαθέσιμων anti-TNF παραγόντων.

Επιπροσθέτως, όλοι οι ασθενείς, αφού ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο της μελέτης, συγκατέθεσαν για τη συμμετοχή τους σε αυτή.

<b>Anti-TNF παράγοντας</b>	<b>Τύπος φαρμάκου</b>	<b>Χρόνος ημίσειας ζωής</b>	<b>Τρόπος χορήγησης</b>
<b>Etanercept</b>	Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας τύπου II του TNF (p75)	102 +/- 30 ώρες	Υποδόρια χορήγηση 50 mg άπαξ εβδομαδιαίως
<b>Infliximab</b>	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α	8-12 ημέρες	ΕΦ χορήγηση 5 mg/kg ΒΣ στις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες
<b>adalimumab</b>	Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του 40mg TNF-α	2 εβδομάδες	Υποδόρια χορήγηση κάθε 14 ημέρες

ΕΦ: ενδοφλεβίως

#### **Πίνακας 7. Ιδιότητες των αντι-TNF-α παραγόντων που χορηγήθηκαν στη μελέτη**

### **3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

Από την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση των αποτελεσμάτων. Αποκλειστήκαν δηλαδή ασθενείς με σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, με ιστορικό αθηροθρομβωτικών επεισοδίων, καρδιακές αρρυθμίες, ένδεια βιταμίνης 12, ή έλλειψη σιδήρου, ασθενείς με ιστορικό κάκωσης κεφαλής ή τραχήλου, και οι έχοντες οποιεσδήποτε άλλες παθολογικές νευρολογικές καταστάσεις. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη φυσική εξέταση και λεπτομερή νευρολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της μελέτης καθώς επίσης και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια αυτής. Διενεργήθηκε επίσης MRI (μαγνητική τομογραφία) εγκεφάλου, και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, καθώς επίσης και νευροφυσιολογικός έλεγχος (ταχύτητες αγωγιμότητας των νεύρων ηλεκτρομυογράφημα [ΗΜΓ]). Επίσης σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε ο τυπικός προληπτικός έλεγχος που γίνεται ούτως ή άλλως σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη όλων των βιολογικών θεραπειών. (πίνακας 8.)

1. Απλή ακτινογραφία θώρακα
2. Δερμοαντίδραση Mantoux
3. Δείκτες ηπατίτιδας (Hbs-Ag, HCV)
4. Test κύησης (σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας)
5. Αποκλεισμός υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας (αντικειμενική εξέταση και υπέρηχος καρδιάς επί ενδείξεων)

**Πίνακας 8.** Προληπτικός έλεγχος πριν από την έναρξη anti-TNF-α παραγόντων

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς, (υπό αντι-TNF-α θεραπεία) παρακολουθούνταν κάθε 2 έως 3 μήνες από εξειδικευμένους στη χρήση αυτών των φαρμάκων ιατρούς. Σε όλες τις προγραμματισμένες επισκέψεις γινόταν ο κατάλληλος εργαστηριακός έλεγχος, καθώς επίσης και πλήρης φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της αδρής νευρολογικής εξέτασης), ενώ η MRI εγκεφάλου και οι νευροφυσιολογικές δοκιμές επαναλήφθηκαν σε μια μέση χρονική περίοδο των 18 μηνών, από την έναρξη της θεραπείας ή όταν αναφέρονταν νευρολογικά σημεία και συμπτώματα από τους ασθενείς.

Όλες οι μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν στο ακτινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) με τον ίδιο μαγνητικό τομογράφο ισχύος 1,5 T (Gyrosan ACS NT, PhilipsHealthcare) και με τη χρήση πηνίου εγκεφάλου.

Το πρωτόκολλο εξέτασης περιελάμβανε τις εξής ακολουθίες:

1. FLAIR ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (TR:6300 ms, TE: 120 ms, FOV: 250 mm, matrix, 256× 256, section thickness: 6 mm, intersection gap: 0.6, number of signal intensity averages: 2)
2. T1 ακολουθία υψηλής ευκρίνειας σε εγκάρσιο επίπεδο (1 × 1 × 1 mm) (TR:25 ms, TE:4.6 ms, acquisition matrix:256× 228, FOV: 220 mm)
3. T2 ακολουθία σε εγκάρσιο επίπεδο (TR: 3000 ms, TE: 90 ms, FOV: 250 mm, matrix: 276 × 176, section thickness: 6 mm, number of signal intensity averages: 2, intersection gap: 0.6)

Ως εστιακές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας ορίσθηκαν οι περιοχές υψηλού σήματος σε FLAIR και T2 ακολουθία.

Δύο ακτινολόγοι με εμπειρία στην απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος αξιολόγησαν με τυφλό τρόπο την FLAIR ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο για την παρουσία ή μη εστιακών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας.

Γραπτή συναίνεση για την συμμετοχή στην μελέτη δόθηκε από όλα τα μέλη της ομάδας των ασθενών αλλά και των δύο ομάδων των μαρτύρων.

Η μελέτη διεξήχθη μετά από συγκατάθεση και έγκριση από τη θεσμική επιτροπή δεοντολογίας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων). Τέλος, σε όλους τους ασθενείς έγινε ανοσολογικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF-α παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα ελέγχτηκε η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας του DNA, αντισωματών έναντι καρδιολιπίνης (ACL), αντισώματα β2GPI καθώς επίσης και αντιπηκτικό λύκου (LA). Τέλος οι MRIs και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος που διενεργήθηκε έγιναν με τυφλό τρόπο, χωρίς οι ιατροί των αντίστοιχων ειδικοτήτων να γνωρίζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

#### **4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Το πρωτόκολλο της μελέτης, αρχικά, συμπεριέλαβε εκατόν έναν ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από ΡΑ ή από ΣΠΑ και παρακολουθούνταν σταθερά στο ρευματολογικό ιατρείο του ρευματολογικού τμήματος του πανεπιστημιακού νοσοκομείου των Ιωαννίνων. Είκοσι - τέσσερις από αυτούς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, διότι οι 10 είχαν μη ελεγχόμενη υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, οι 5 είχαν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), οι 4 είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, ένας λόγω ένδειας βιταμίνης B12 και 4 επειδή αρνήθηκαν να υποβληθούν σε παρακλινικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία ή/και ΗΜΓ. Έτσι, τελικά αξιολογήθηκαν 77 ασθενείς. Τριάντα έξι από αυτούς είχαν ΡΑ και 41 ΣΠΑ (24 ΨΑ και 17 ΑΣ).

Τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά παρατίθενται στον πίνακα 7.

Αριθμός ασθενών	77
Άρρεν/Θήλυ	42/35
Μέση ηλικία(έτη), <i>N (SD)</i>	55.3 (12.5)
Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, <i>N (%)</i>	36 (46.8)
Ασθενείς με ψωριασική Αρθρίτιδα, <i>N (%)</i>	24 (31.2)
Ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, <i>N (%)</i>	17 (22.1)
Λήψη DMARDs, <i>N (%)</i>	55 (71.4)
Μεθοτρεξάτη, <i>N (%)</i>	31 (56.4)
Κυκλοσπορίνη Α, <i>N (%)</i>	10 (18.0)
Λεφλουνομίδη, <i>N (%)</i>	4 (7.0)
Λήψη στεροειδών, <i>N (%)</i>	12 (15.6)
Λήψη Anti-TNF, <i>N (%)</i>	75 (97.4)
Infliximab, <i>N (%)</i>	38 (51.0)
Adalimumab, <i>N (%)</i>	19 (25.0)
Etanercept, <i>N (%)</i>	18 (24.0)
Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα, <i>N (%)</i> *	10 (13.0)
Θετικός ρευματοειδής παράγοντας, <i>N (%)</i> *	28 (36.4)
Θετικά anti-CCP, <i>N (%)</i> *	29 (37.7)

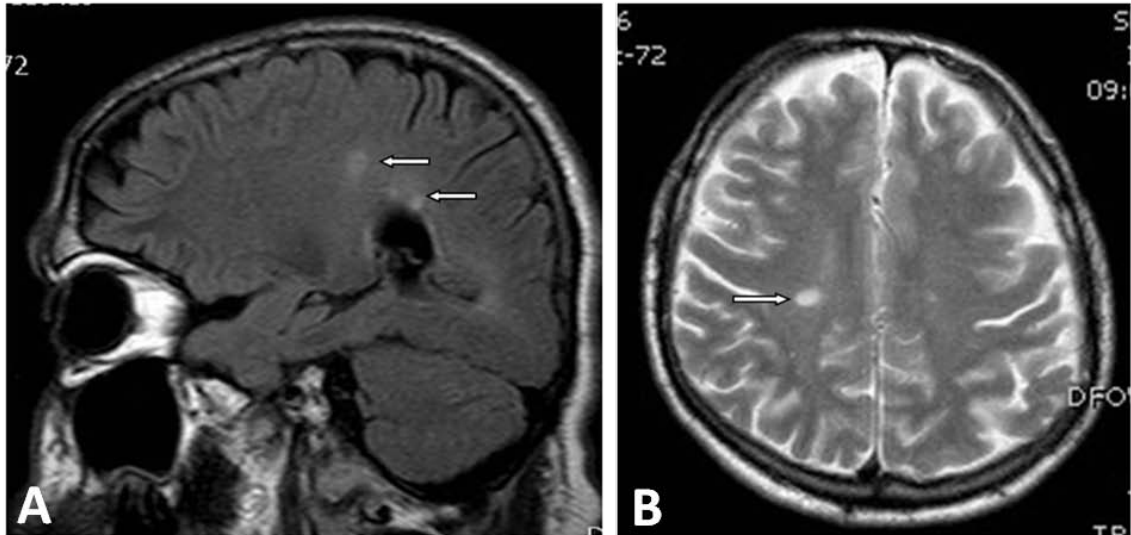
\*Οι τιμές αναφέρονται στο συνολικό αριθμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

**Πίνακας 9.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των κατάλληλων ασθενών για θεραπεία με anti – TNF-α.

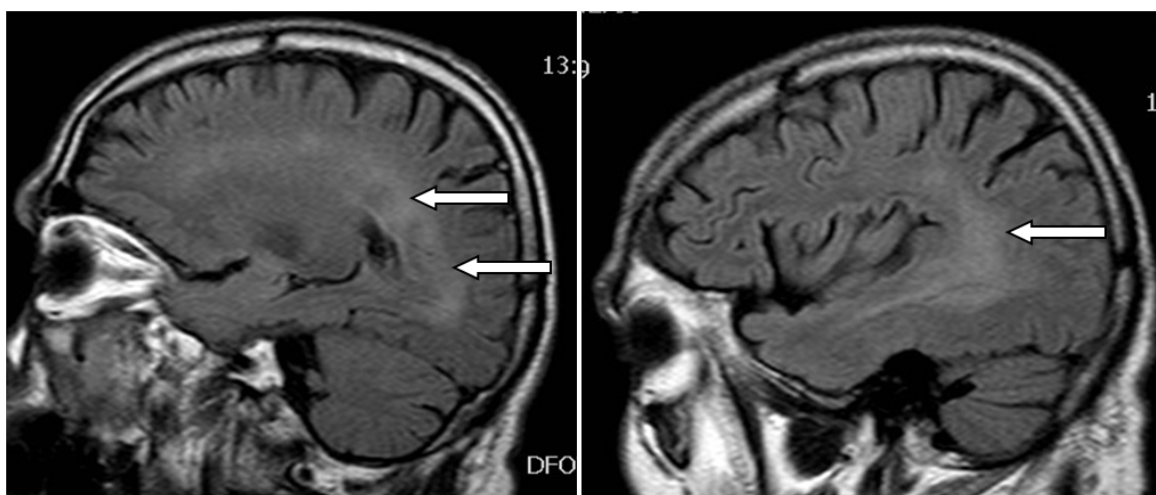
Πριν από την έναρξη της αντι-TNF-α θεραπείας, ένας ασθενής με ΑΣ ανέφερε αιμωδίες στο αριστερό άνω άκρο και ζάλη. Ωστόσο η νευρολογική εξέταση, η MRI εγκεφάλου και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης καθώς επίσης και η νευροφυσιολογική μελέτη, δεν αποκάλυψαν παθολογικά ευρήματα και ο ασθενής έλαβε τελικά τη θεραπεία χωρίς πρόσθετα προβλήματα. Δύο ασθενείς, ένας άνδρας



35-ετών με ΑΣ και μια γυναίκα 46-ετών με ΨΑ δεν έλαβαν ποτέ αντι-TNF-α θεραπεία λόγω παθολογικών ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου, η οποία αποκάλυψε αλλοιώσεις (βλάβες) συμβατές ή ύποπτες για απομυελινωτική νόσο (Εικόνες 1,2).



**Εικόνα 1.** Flair ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (Α) και T2 ακολουθία(Β) σε εγκάρσιο επίπεδο αναδεικνύουν ατρακτοειδείς υψηλού σήματος βλάβες στην περικολιακή λευκή ουσία (βέλη).



**Εικόνα 2.** Flair ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (Α,Β) αναδεικνύει διάχυτα υψηλό σήμα στην περικολιακή λευκή ουσία βρεγματικά, ινιακά και κροταφικά (βέλη).

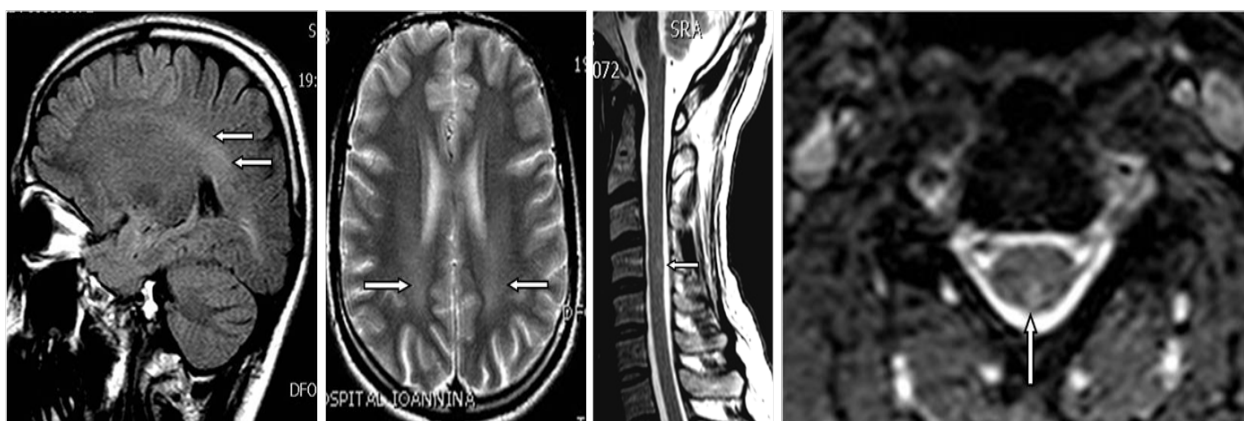
Εκτός από έναν ασθενή με ΨΑ στον οποίο έγινε αλλαγή του βιολογικού παράγοντα, από etanercept σε infliximab λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης μετά από 10 μήνες θεραπείας, οι υπόλοιποι 74 ασθενείς έλαβαν για πρώτη φορά anti-TNF-α θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα 38 ασθενείς έλαβαν Infliximab, 19 Adalimumab και 18 Etanercept με ή χωρίς DMARDs και / ή μικρή δόση κορτικοστεροειδών (Πίνακας 7).

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο 18 μηνών, [μεταξύ 16 έως 26 μήνες]. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, 3 ασθενείς εμφάνισαν νευρολογικές επιπλοκές, ενώ στο υπόλοιπο των ασθενών δεν αναφέρθηκαν νευρολογικά συμπτώματα, και η απεικόνιση με MRI καθώς και οι νευροφυσιολογικές εξετάσεις παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Πιο συγκεκριμένα :

**1<sup>η</sup> περίπτωση:** Άντρας ασθενής 35 ετών με ΨΑ από πολλών ετών, και με πολυετή συστηματική παρακολούθηση στο τμήμα μας, παρουσίασε προσβολή των περιφερικών μικρών και μεγάλων αρθρώσεων, και παράλληλη προσβολή του αξονικού σκελετού (ιερολαγόνιες αρθρώσεις), καθώς επίσης και εκτεταμένη προσβολή του δέρματος (PASI score >10). Εκτός του προαναφερθέντος ιστορικού της ΨΑ (ψωρίαση από την ηλικία των 18 ετών και εκδήλωση αρθρίτιδας 10 έτη αργότερα) ο ασθενής δεν είχε άλλα προβλήματα υγείας από το ατομικό του αναμνηστικό. Από το αναφερόμενο οικογενειακό του ιστορικό δεν προέκυπταν αξιόλογες παθήσεις. Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση στον ασθενή ήταν με DMARDs, και πιο συγκεκριμένα τα πρώτα 4 έτη ελάμβανε Μεθοτρεξάτη και Κυκλοσπορίνη Α. Λόγω όμως του ανεπαρκούς αποτελέσματος με την προαναφερθείσα θεραπεία και μετά από τον προαπαιτούμενο έλεγχο για αποκλεισμό λοιμώξεων (πίνακας 8), και σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση, κρίθηκε σκόπιμη η συγχορήγηση ενός anti TNF-α. Έτσι και μετά από την ενημέρωση στον ασθενή για τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές (τρόπος χορήγησης, αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες δράσεις αυτών), επιλέγει η ετανεροσέπτη. Η προσθήκη της ετανεροσέπτης βελτίωσε αρχικά την δραστηριότητα της νόσου και επέφερε σημαντικά πρόσθετα οφέλη, όμως δεν κατάφερε να θέσει σε πλήρη έλεγχο τη νόσο. Ο ασθενής βρισκόταν συνεχώς σε χαμηλή ενεργότητα νόσου

και περιστασιακά βίωνε εξάρσεις μεγάλης δραστηριότητας. Λόγω λοιπόν του πλημμελούς ελέγχου της νόσου με την ετανερσέπτη, αποφασίστηκε η αλλαγή του βιολογικού παράγοντα και του χορηγήθηκε Ινφλιξιμάμπη σε δόση 5 mg/kg/ΒΣ με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα (πλήρης έλεγχος τόσο της δερματικής όσο και της αρθρικής νόσου). Μετά όμως από 8 μήνες θεραπείας με Ινφλιξιμάμπη, προσήλθε αιτιώμενος δυσκολία στην ομιλία, δυσκολία στην κατάποση και με πτώση γωνίας του στόματος αριστερά. Επίσης ανέφερε αιμωδίες και παραισθησίες στο αριστερό κάτω άκρο. Η νευρολογική εξέταση αποκάλυψε περιφερική πάρεση του αριστερού προσωπικού νεύρου, και σύστοιχη πάρεση του περνιαίου νεύρου. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, ACL, β2GPI και LA) ήταν αρνητικός. Όμως η MRI εγκεφάλου και αυτή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αποκάλυψαν αλλοιώσεις συμβατές με απομυελινωτική νόσο (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Flair ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (Α) και T2 ακολουθία(Β) σε εγκάρσιο επίπεδο αναδεικνύουν διάχυτα υψηλό σήμα στην περικολιακή λευκή ουσία βρεγματικά και ινιακά (βέλη). T2 ακολουθία οβελιαία (Γ) και εγκάρσια (Δ) επίπεδο στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού δείχνει μία μικρή αλλοίωση με περιφερική εντόπιση(βέλη).

Η νευροφυσιολογική μελέτη των κάτω άκρων ανέδειξε ευρήματα συμβατά με πάρεση του αριστερού περνιαίου νεύρου και ενεργό απονευρωσίτιδα, ενώ δεν διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση λόγω άρνησης του ασθενή. Η

Ινφλιξιμάμπη διεκόπη άμεσα και υποβλήθηκε σε θεραπεία με ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζόνης (1 gr / ημέρα για 5 ημέρες) με σημαντική κλινική βελτίωση. Η πλήρης αποκατάσταση των νευρολογικών συμπτωμάτων επήλθε σταδιακά δύο μήνες μετά τη διακοπή της Ινφλιξιμάμπης.

**2<sup>η</sup> περίπτωση:** Γυναίκα 45 ετών με ΡΑ, και υπό θεραπεία με Μεθοτρεξάτη και Adalimumab, ενώ βρισκόταν σε ύφεση των σημείων και των συμπτωμάτων από τη νόσο, και μετά από συνολικά 6 μήνες θεραπείας με Adalimumab προσήλθε εκτάκτως λόγω άλγους και μειωμένης οπτικής οξύτητας του δεξιού οφθαλμού, σχετιζόμενο με τις κινήσεις των οφθαλμών. Η νευρολογική εξέταση που ακολούθησε ήταν φυσιολογική. Η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, και η διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας βασίστηκε στην βυθοσκόπηση η οποία ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής. Για την αποθεραπεία της οπτικής νευρίτιδας έγινε διακοπή του Adalimumab και η αποκατάσταση επήλθε σταδιακά δύο μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου και χωρίς πρόσθετη θεραπεία. Ωστόσο, στο διάστημα αυτό που η ασθενής παρέμεινε χωρίς θεραπεία άρχισαν να αναζωπυρώνονται τα συμπτώματα της ΡΑ με αποτέλεσμα η ασθενής να βιώσει μεγάλη έξαρση της νόσου. Με βάση την κατάστασή της νόσου, κρίθηκε σκόπιμη η επαναχορήγηση του Adalimumab, και μετά από εγράφη συναίνεση της ασθενούς το φάρμακο επαναχορηγήθηκε. Ένα μήνα όμως μετά, και ενώ η υποκείμενη νόσος (ΡΑ) ελεγχόταν ικανοποιητικά, εκδηλώθηκε δεύτερο επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας αυτή τη φορά στον αριστερό οφθαλμό, και το φάρμακο διεκόπη αυτή τη φορά οριστικά. Η νέα μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν αποκάλυψε ανωμαλίες, η ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε οσφουονωτιαία παρακέντηση και είχε μια στενή παρακολούθηση χωρίς θεραπεία. Οι εργαστηριακές εξετάσεις παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων και ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, ACL, β2GPI, αντιπηκτικό του λύκου), ήταν αρνητικός. Για την πλήρη ανάρρωση της ασθενούς (από τη νευρολογική βλάβη) χρειάστηκε το διάστημα των δύο μηνών, χωρίς να λάβει θεραπευτική αγωγή.

**3<sup>η</sup> περίπτωση:** Πρόκειται για γυναίκα 50 ετών με AS (με παράλληλη προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής

στήλης) και συνύπαρξη νόσου του Crohn. Λόγω λοιπόν και της παράλληλης προσβολής του εντέρου και της μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην μέχρι τότε θεραπεία με συνθετικά DMARDs, αποφασίστηκε η χορήγηση ενός μονοκλωνικού αντισώματος του TNF-α και επιλέγη η Ινφλιξιμάμπη στο γνωστό δοσολογικό σχήμα για την ΑΣ δηλαδή 5 mg/kg/BΣ. Η θεραπεία με ινφλιξιμάμπη αρχικά βελτίωσε τα σημεία και τα συμπτώματα των νοσημάτων και τρεις μήνες μετά έθεσε σε πλήρη ύφεση και τις δύο νόσους. Μετά όμως από 25 μήνες θεραπείας με infliximab, η ασθενής, άρχισε σταδιακά να παρουσιάζει αιμωδίες και παραισθησίες σε αμφότερα τα κάτω άκρα. Η νευρολογική εξέταση που ακολούθησε αποκάλυψε μείωση των τενόντιων αντανεκλαστικών και υπαισθησία στα κάτω άκρα. Η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ το ΗΜΓ ανέδειξε σημαντική μείωση των αισθητικών ταχυτήτων αγωγής των νεύρων στα κάτω άκρα. Η ινφλιξιμάμπη διεκόπη και χορηγήθηκε gabapentin 1600 mg / ημερησίως με μερική βελτίωση των αισθητικών συμπτωμάτων. Μετά από 3 μήνες διακοπής της Ινφλιξιμάμπης, η ασθενής εμφάνισε σοβαρή έξαρση των συμπτωμάτων της ΑΣ, με σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς, και μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση της ασθενούς, η Ινφλιξιμάμπη επαναχορηγήθηκε. Ωστόσο, από την πρώτη κιόλας έγχυση, τα νευρολογικά συμπτώματα (μυρμήγκιασμα, μούδιασμα και δυσαισθησίες) επανεμφανίστηκαν στα κάτω άκρα της ασθενούς και το φάρμακο διεκόπη οριστικά. Το ΗΜΓ ανέδειξε εκ νέου ευρήματα συμβατά με περιφερικού τύπου πολυνευροπάθεια, και ο συνήθης εργαστηριακός και ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, ACL, β2GPI, LA) δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Όσον αφορά την παρούσα κατάσταση της ασθενούς, τα συμπτώματα από το έντερο φαίνεται να ελέγχονται αποτελεσματικά με τη χρήση Σουλφασαλαζίνης, ενώ για τα συμπτώματα από την ΑΣ (αξονική προσβολή), απαιτείται η καθημερινή λήψη πολλών αναλγητικών φαρμάκων και εντατικής άσκησης. [δεν δύναται να λάβει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) λόγω της εντερικής νόσου].

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας αυτή, ερευνήσαμε τα χαρακτηριστικά και τη συχνότητα των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που

λάμβαναν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF-α. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας και νευροφυσιολογικών εξετάσεων πριν από την έναρξη της αντι-TNFα θεραπείας και μετά από μια μέση περίοδο 18 μηνών. Περιγράφουμε τρία περιστατικά με νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το πρώτο με απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ και περιφερική νευροπάθεια, το δεύτερο με υποτροπιάζουσα οπτική νευρίτιδα και το τρίτο με υποτροπιάζουσα περιφερική νευροπάθεια.

Οι αναστολείς του TNFα είναι γνωστό ότι ενδεχομένως προκαλούν νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι σαν MS- σύνδρομο ή μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια νέα φλεγμονώδη απομυελινωτική νόσο. Εξακολουθεί όμως να μην έχει διευκρινιστεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ της anti-TNF θεραπείας και των νευρολογικών εκδηλώσεων. Συνεχίζει λοιπόν να τίθεται το ερώτημα αν η σχέση αυτή, αντιπροσωπεύει την αποκάλυψη μιας προϋπάρχουσας και ασυμπτωματικής MS ή αν η anti-TNF θεραπεία ευθύνεται για την εκδήλωση νέας απομυελινωτικής νόσου.

Είναι ενδιαφέρον, ότι με τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, πριν από την έναρξη της αντι-TNF-α θεραπείας, εντοπίσαμε δύο ασυμπτωματικούς ασθενείς με απεικονιστικά χαρακτηριστικά απομυελίνωσης του ΚΝΣ. Αυτοί οι δύο ασθενείς δεν έλαβαν ποτέ αντι-TNF-α αγωγή και μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης δεν ανέπτυξαν νευρολογικά συμπτώματα. Από την άλλη πλευρά, αν αυτοί οι δύο ασθενείς, (και χωρίς τη διενέργεια MRI), θα είχαν λάβει θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF-α, και θα μπορούσε να αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα απομυελινωτικής νόσου. Αυτοί οι δύο λοιπόν ασθενείς, αντιπροσωπεύουν έναν πληθυσμό ασθενών με προϋπάρχουσα, ασυμπτωματική απομυελινωτική νόσο, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί μετά από αντι-TNF-α θεραπεία. Για τις περιπτώσεις αυτές, η προηγούμενη αξιολόγηση με MRI αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη.

Απροσδόκητα παρεπόμενα MRI ευρήματα ενδεικτικά MS, χωρίς τα τυπικά συμπτώματα της MS, είναι πλέον μια καλά οργανωμένη κατάσταση γνωστή ως ακτινολογικό απομονωμένο σύνδρομο (RIS). Αυτό έχει οδηγήσει σε μια αύξηση της ευαισθητοποίησης αυτής της κατάστασης και μελέτες από αρκετές ομάδες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ της RIS και MS, και σε ορισμένες περιπτώσεις θεωρείται προκλινική κατάσταση της MS [117].

Τρεις ακόμη ασθενείς ανέπτυξαν νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αντι-TNF $\alpha$  θεραπεία. Οι περιπτώσεις αυτές είναι πρώτο εμφανιζόμενες (απομυελίνωση ΚΝΣ, οπτική νευρίτιδα και περιφερική νευροπάθεια). Το ερώτημα που τίθεται είναι το πώς συνέβη αυτό.

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε προδιάθεση για απομυελίνωση ή για επιδείνωση της απομυελίνωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανταγωνιστές TNF- $\alpha$  δεν είναι καλώς κατανοητοί. Αρκετές μελέτες [118] υποδεικνύουν ότι ο TNF- $\alpha$  διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην MS. Ο TNF- $\alpha$  είναι μία προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη κατά την οξεία φάση της νόσου και φαίνεται ότι συμμετέχει και στη διαδικασία της απομυελίνωσης. Επίσης, ο TNF $\alpha$  έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες κατά τη διάρκεια της εγκατεστημένης νόσου. Αυτές οι ιδιότητες σχετίζονται με τους υποδοχείς του TNFR1, 2 οι οποίοι μεσολαβούν με διαφορετικές βιολογικές αποκρίσεις του TNF $\alpha$ . Εντός του ΚΝΣ, ο TNF- $\alpha$  παράγεται από μικρονευρογλοία, αστροκύτταρα ή άλλα κύτταρα, ως μια μονομερή πρόδρομη διαμεμβρανική πρωτεΐνη (tmTNF). Στη συνέχεια διασπάται από το ένζυμο μετατροπής (TACE) στη διαλυτή μορφή του μορφή (sTNF $\alpha$ ). Για να εκτελέσουν τη βιολογική τους δράση, τα μονομερή, tmTNF και sTNF πρέπει να συγκεντρωθούν και να σχηματίσουν ομοτριμερή (σχήμα 8). Τόσο ο sTNF όσο και ο tmTNF μπορούν να δεσμεύονται από αμφοτέρους τους υποδοχείς TNFR1 και TNFR2. Ο sTNF $\alpha$  φανερώνει μεγαλύτερη συγγένεια για τον TNFR1 από ότι για τον TNFR2, προκαλώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις, και οδηγώντας σε απόπτωση, ενώ tmTNF $\alpha$  δρα κυρίως μέσω του TNFR2 οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην ενεργοποίηση των κυττάρων αλλά και στην επιβίωση τους. Απομονωμένη έκφραση του tmTNF σε διαγονιδιακά ποντίκια μπορεί να καταστείλει την έναρξη και την εξέλιξη της EAE και την ίδια στιγμή διατηρεί τις ιδιότητες της αυτο-ανεκτικότητας και αντίστασης στις λοιμώξεις. Έτσι, η επιλεκτική αναστολή της σηματοδότησης sTNF/TNFR1 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μια θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη υποτροπιάζουσών επεισοδίων MS [119].

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν μια πιθανή σχέση μεταξύ των ανταγωνιστών του TNF- $\alpha$  και της απομυελινωτικής νόσου:

1. Οι αναστολείς TNF- $\alpha$  δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αλλά ενισχύουν τη δραστηριότητα της νόσου μέσω της αύξησης των περιφερικών T –

κυττάρων, τα οποία είναι αυτοδραστικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διεισδύσουν στο ΚΝΣ [121].

2. Μείωση των επιπέδων του TNFR2 φαίνεται να είναι αναγκαία για τον πολλαπλασιασμό των ολιγοδενδρικών κυττάρων για επισκευή και για επανόρθωση των βλαβών [117].

3. Ρύθμιση της παραγωγής των κυτταροκινών όπως της ιντερλευκίνη (IL) 10 της IL - 12 και της ιντερφερόνη -  $\gamma$ , φαίνεται ότι σχετίζονται με την απομυελινωτική διεργασία [118].

4. Οι ανταγωνιστές TNF- $\alpha$  μπορούν να αποκαλύψουν μια λανθάνουσα λοίμωξη, η οποία μπορεί να είναι ηθική αυτουργός μιας αυτοάνοσης απομυελινωτικής διεργασίας [119].

Επίσης έχει προταθεί ότι οι ανταγωνιστές του TNF- $\alpha$  μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο απομυελίνωσης σε ασθενείς με ΡΑ κατά περίπου 30 % [121], ωστόσο, αυτά τα δεδομένα δεν υποστηρίζονται από άλλους ερευνητές [120]. Ο συνολικός επιπολασμός της ΡΑ και της MS είναι 0,6 % και 0,05 % αντίστοιχα [121]. Παράλληλη εμφάνιση και των δύο νόσων στον ίδιο ασθενή έχει επίσης αναφερθεί [122]. Η συνύπαρξη των δύο αυτών νοσημάτων δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη, διότι τόσο ΡΑ όσο και η MS μοιράζονται πολλές παθογενετικές και γενετικές ομοιότητες [123]. Στο πλαίσιο αυτό οι ασθενείς που έχουν μία αυτοάνοση νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν και μια άλλη, όπως αυτό υποστηρίζεται και από τη μελέτη μας. Δηλαδή η συνύπαρξη σε δύο ασθενείς προϋπάρχουσας MS και φλεγμονώδους αιτιολογίας αρθρίτιδα.

Επίσης η ανάπτυξη απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, μετά την εισαγωγή των αντι-TNF- $\alpha$  παραγόντων σε 3 από τους 77 ασθενείς της μελέτης υποστηρίζει την ιδέα ότι η αντι-TNF- $\alpha$  αγωγή μπορεί να επάγει απομυελινωτική νόσο.

Το γεγονός ότι στους δύο από τους τρεις ασθενείς που εκδήλωσαν νευρολογική νόσο, η διακοπή των αντι - TNF οδήγούσε σε βελτίωση των συμπτωμάτων και η επαναχορήγηση, επανέφερε την προηγούμενη συμπτωματολογία υποστηρίζει σαφώς ότι η αντι - TNF θεραπεία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της MS. Έτσι, οι ασθενείς με ήδη αυξημένο κίνδυνο (λόγω γενετικής προδιάθεσης) για την ανάπτυξη ανοσοδιαμεσολαβούμενης



απομυελίνωσης, μετά την εισαγωγή των αντι-TNF, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν και να εκδηλώσουν νευρολογικές ανεπιθύμητες δράσεις.

Στη μελέτη μας, το εκτιμώμενο ποσοστό των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και υπό θεραπεία με αντι- TNF είναι 4 % (3/ 75). Τα αποτελέσματά μας παρεκκλίνουν από τις υπάρχουσες μελέτες και αυτό μάλλον οφείλεται στον προ θεραπευτικό έλεγχο με MRI εγκεφάλου και της νευροφυσιολογικής μελέτης, οι οποίες διενεργήθηκαν σε όλους τους ασθενείς πριν από τη χορήγηση θεραπείας με anti-TNF-α, βιολογικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με PA μετά από αντι-TNF θεραπεία, αναφέρονται περιπτώσεις απομυελινωτικής νόσου σε συχνότητα που μπορεί να φτάσει το 30% [124], ενώ από άλλες μελέτες δεν υποστηρίζονται τα αποτελέσματα αυτά [125]. Ωστόσο, η μελέτη μας είναι η μόνη προοπτική μελέτη στην οποία όλοι οι ασθενείς είχαν νευροφυσιολογικές εξετάσεις και MRI εγκεφάλου πριν και μετά τη θεραπεία με αντι-TNF. Αυτό μπορεί να εξηγήσει τη διαφορετική συχνότητα των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν στη μελέτη μας. Ως εκ τούτου, περαιτέρω προοπτικές και καλά ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματά μας.

Καταλήγοντας, το εκτιμώμενο ποσοστό των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, και υπό θεραπεία με ανταγωνιστές του TNFα είναι περίπου 4 %. Η MRI και οι νευροφυσιολογικές μελέτες αποτελούν χρήσιμα και απαραίτητα διαγνωστικά εργαλεία για την διάκριση – αναγνώριση μιας υποκλινικής προϋπάρχουσας απομυελινωτικής νόσου. Σε ασθενείς υποψήφιους για αντι-TNF-α θεραπεία μια λεπτομερής κλινική και νευρολογική εξέταση είναι απαραίτητη, καθώς επίσης στενή και κατάλληλη παρακολούθηση κρίνεται σκόπιμη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τους παράγοντες αυτούς. Τέλος, αν οι ασθενείς που βρίσκονται σε αντι-TNF-α θεραπεία, αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα, ύποπτα για νευρολογικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, οι ανταγωνιστές του TNF-α θα πρέπει να διακόπτονται και θα πρέπει να διενεργούνται οι κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις προκειμένου να επιβεβαιώσουν η να απορρίψουν μια επειλούμενη νευρολογική νόσο.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΕΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Ο TNF- $\alpha$  ασκεί πλειοτροπικές δράσεις στο ΚΝΣ και ο ρόλος του είναι σημαντικός στις φυσιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου και στην ομοιοστασία αυτού. Ο δε ρόλος του στη συναπτική λειτουργία, δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

Και ενώ είναι σαφές ότι ο TNFR-1 ασκεί τοξική δράση στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και θέτει σε κίνδυνο την επιβίωσή τους κατά τη διάρκεια του χρόνιου φλεγμονώδους ερεθίσματος στην περιοχή του μεσεγκεφάλου, από την άλλη ο tmTNF και ο TNFR2 φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην μυελίνωση και μπορεί να συμβάλουν στην νευρογένεση του ιπποκάμπου μετά από ισχαιμική βλάβη.

Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν, ότι μία πιθανή προσέγγιση για τη μείωση των αρνητικών επιδράσεων των αντι-TNF- $\alpha$  θεραπειών στο ΚΝΣ μπορεί να είναι μια επιλεκτική – στοχευμένη σηματοδότηση με εντοπισμένη χορήγηση αναστολέων του TNFR1. Η επιλεκτική λοιπόν αναστολή της σηματοδότησης μπορεί να είναι πλεονεκτική. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να επιτρέψει την αποτελεσματική εξουδετέρωση του sTNF στην επιθυμητή περιοχή (δηλαδή τη μέλαινα ουσία) χωρίς να προκληθούν παράπλευρες απώλειες σε TNFR2/tmTNF- εξαρτώμενες διαδικασίες σε περιοχές του εγκεφάλου όπου ο tmTNF έχει σημαντικές ομοιοστατικές λειτουργίες.

Τέλος, μέχρι σήμερα υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι οι anti TNF- $\alpha$  παράγοντες σχετίζονται με ένα σύνολο νευρολογικών ανεπιθύμητων δράσεων. ( GBS σύνδρομο, σύνδρομο Miller Fisher, απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, MS, πολλαπλή μονονευρίτιδα, πολυεστιακή νευροπάθεια, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και οξεία εγκάρσια μυελίτιδα). Για το λόγο αυτό οι anti-TNFs δεν θα πρέπει να αποτελούν θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ιστορικό MS ή με σαν MS νόσο και ενδεχομένως και σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια. Επίσης οι ασθενείς που αναπτύσσουν νέα ή ασυνήθιστα νευρολογικά συμπτώματα, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία και να εξετάζονται δεόντως πριν τη συνέχιση της αγωγής.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)  $\alpha$ , προσδίδουν ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των συνθετικών (μη βιολογικών) τροποποιητικών της νόσου φάρμακων (DMARDs) για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), τις σπονδυλοαρθροπάθειες (SpA), τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων [1].

Πολλές μελέτες απέδειξαν ότι οι αναστολείς αυτοί, αναστέλλουν πιο αποτελεσματικά την ανάπτυξη της δομικής βλάβης από ό, τι τα DMARDs [2-8]. Ωστόσο, η συνεχώς αυξανόμενη χρήση τους κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχει αποκαλύψει μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών από τη διαμεσολάβηση του ανοσοποιητικού συστήματος [9].

Έχουν δηλαδή αναφερθεί κλινικά συμπτώματα αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως κνίδωση, ψωριασιόμορφα εξανθήματα, σύνδρομο προσομοιάζων με λύκο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές [10-13]. Επιπλέον, έχουν δημοσιευτεί πολυάριθμες αναφορές και σειρές περιπτώσεων νευρολογικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τη χρήση των αντι-TNF- $\alpha$  παραγόντων. Αυτές περιλαμβάνουν την απομυελινωτική νόσο, την οπτική νευρίτιδα, τη χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, την πολλαπλή μονονευρίτιδα, το Guillain - Barrie σύνδρομο και άλλα.

Ωστόσο, στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με anti-TNF- $\alpha$  και της εκδήλωσης της νόσου, και αυτό γιατί στις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία περιπτώσεις οι νευρολογικές παρενέργειες [απότοκες από την anti-TNF θεραπεία] θα μπορούσε να χαρακτηριστούν ως «δυνητικές» ή ως «πιθανές» μιας και δεν διευκρινίζεται (δεν προκύπτει από παρακλινικό έλεγχο) εάν οι διαταραχές αυτές προϋπήρχαν και απλά πυροδοτήθηκαν από τους αποκλειστές του TNF- $\alpha$ . Υπάρχει λοιπόν διχογνωμία, εάν δηλαδή η θεραπεία με αναστολείς του TNF- $\alpha$  αποκαλύπτουν προϋπάρχουσες απομυελινωτικές διαταραχές, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) ή εάν επάγουν

de novo απομυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή/ και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Για το λόγο αυτό, αποφασίσαμε τη διεξαγωγή μιας προοπτικής μελέτης με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και νευροφυσιολογικών εξετάσεων σε ασθενείς με RA και SpA που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του TNF-α.

## SUMMARY

TNF- $\alpha$  blockers provide a major advantage in comparison with synthetic (non biological) Disease- Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARDs), in the therapeutics of chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthropathies (SpAs), inflammatory intestinal disease, and other inflammatory diseases [1].

Many studies have proved that TNF $\alpha$  blockers suspend further structural damage in a more effective way than DMARDs. Nevertheless, this constantly growing use of the blockers during the past decade has brought to light a series of undesirable consequences due to immune system intermediation [9].

There have been measured clinical symptoms of auto-immune diseases, such as itching (urticaria), psoriasis like rushes, lupus like syndrome, diabetes mellitus type I and other auto-immune disorders [10-13]. Moreover, there have been published numerous reports and cases of undesired neurological findings due to anti – TNF- $\alpha$  drugs use. These include demyelination disease, optic neuritis, chronic inflammatory demyelination polyneuropathy, multiple mononeuritis, Guillain – Barrie syndrome, and other.

However, in most of these cases, there is no clear relevance between the anti –TNF- $\alpha$  therapeutic path and the disease manifestations, because in bibliography the neurologic side effects [as an anti – TNF therapy outcome], could be characterized as “potential” and “possible”, due to the fact that it is not stated whether these disorders pre-existed or the TNF- $\alpha$  blockers led to the them.

So, it's a controversial issue, whether TNF- $\alpha$  blockers therapy brings to surface pre-existing demyelination disorders, like multiple sclerosis (MS), or if they induce de novo demyelination of Central Nervous System or Peripheral Nervous System.

For this reason, we decided to carry out a prospective study using MRI and neurophysiological tests to in patients with RA and SpA who received treatment with TNF- $\alpha$  blockers.

---

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
2. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. *Am J Med* 2005;118:515-20.
3. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1218-20.
4. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:293-8.
5. Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term study. *Joint Bone Spine* 2010;77:325-9.
6. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:398-406.
7. Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:31-8.
8. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Sep 5. doi:pii: S0049-0172(13)00159-5. 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011.
9. Borchers AT, Leibushor N, Cheema GS, Naguwa SM, Gershwin ME. Immune-mediated adverse effects of biologics used in the treatment of rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2011;37:273-88.

10. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angiedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2007;26:787-8.
11. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:567-70.
12. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 2009;38:328-31.
13. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev* 2013 doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.005. [Epub ahead of print].
14. Upasna G, Bharat BA: Regulation of proliferation, Survival and apoptosis by members of the TNF Super family. *Biochemical Pharmacology* 66:1403-1408,2003
15. Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6348-6352.
16. Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Hans V, Stahel P, Csuka E, Ammann E, Stocker R, Trentz O, Kossmann T. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Mol Psychiatry* 1997;2:133–136.
17. Chung CY, Seo H, Sonntag KC, Brooks A, Lin L, Isacson O. Cell type-specific gene expression of midbrain dopaminergic neurons reveals molecules involved in their vulnerability and protection. *Hum Mol Genet* 2005;14:1709–1725.
18. Gearing AJ, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, Drummond AH, Galloway WA, Gilbert R, Gordon JL, et al. Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994;370:555-557.
19. Smookler DS, Mohammed FF, Kassiri Z, Duncan GS, Mak TW, Khokha R. Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation. *J Immunol* 2006;176:721-725



20. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000;50:184-95.
21. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D The function of tumour necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58 Suppl 1:132-9.
22. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:281-92.
23. Ruuls SR, Sedgwick JD. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet* 1999;65:294-301.
24. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003;10:45-65.
25. Shen HM, Pervaiz S. TNF receptor superfamily-induced cell death: redox-dependent execution. *Faseb J* 2006;20:1589-1598.
26. Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 1999;17:331-367.
27. Ware CF. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF. *Annu Rev Immunol* 2005;23:787-819.
28. Eissner G, Kirchner S, Lindner H, Kolch W, Janosch P, Grell M, Scheurich P, Andreesen R, Holler E. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000;164:6193-6198.
29. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:353-366.
30. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, Tsukamoto H, Tahira T, Hayashi K, Fujita S, Niho Y. Outside-to-inside signal through the membrane TNF-alpha induces E-selectin (CD62E) expression on activated human CD4+ T cells. *J Immunol* 2001;166:130-136.

31. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), anti-TNF- $\alpha$  and demyelination revisited: An ongoing story. *Journal of Neuroimmunology* 2011;234:1-6.
32. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly K, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflammatory Bowel Dis* 2001;7:34-37.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Rousso E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31
34. Hope RA, Longmore JM, Moss PAH, Warrens AN. *Oxford Manual of Clinical Medicine*, 2nd edition. Edited by: Oxford University Press. New York; 1993 :465.
35. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. Edited by: Kumar P and Clark M. UK; WB Saunders; 2002:1189-1191.
36. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovanonni G, Grimsley G., Keir G et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis :a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-70.
37. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Edited by: Mosby UK Mosby International Limited; 2001.
38. Παπαγεωργίου Κ, Ζής Β, Σφάγγος Κ, Τσακανίκας Κ, Σγουρόπουλος Π, Δαβάκη Π, και συν.(1993). *Νευρολογία*, Εκδόσεις: Μ Παριζιάνου, Αθήναι, Ελληνικές εκδόσεις: "Γρηγόριος Παρισιάνος", 1993, τόμος Β:72-92.
39. Dutta R, Trapp B.D. Pathology and definition of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006;56:1293-8.
40. Butnix M, Stinissen P, Steels P, Ameloot M, Raus J (2002). Immune-mediated oligodendrocyte injury in multiple sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Crit Rev Immunol* 2002;22:391-424.

41. Ayers MM, Hazelwood LJ, Catmull DV Wang D, Mc Kormack O, Bernard CC, Orian JM. Early glial responses in murine models of multiple sclerosis. *Neurochem Int* 2004;45:409-19.
42. Prat A, Antel J. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:225-30.
43. Haase CG, Faustmann PM. Benign multiple sclerosis is characterized by a stable neuroimmunology network. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:273-7.
44. Ratts RB, Karandicar NJ, Hussain RZ, Choy J, Northrop SC, Lovett-Racke AE et al. Phenotype characterization of autoreactive T cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006;178:100-10.
45. Brosnan CF, & Raine CS. Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 1996;6:243.
46. Dowling P, Husar W, Menomma J, Donnenfeld H, Cook S, Sidhu M. Cell death and birth in multiple sclerosis brain. *J Neurol Sci* 1997;149:1-11.
47. Comi C, Leone M, Bonisconi S, De Franco S, Bottarel F, Mezzatesta C et al. Defective T cell fas function in patients with multiple sclerosis. *Neurol* 2000;33:921-7.
48. Okuda V, Apatoff BR, Posnett DN. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006;171:163-70.
49. Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, & Leib SL. Matrix metalloproteinase's: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Res Rev* 2001;36:249-257.
50. Lee MA, Palace J, Stabler F, Ford J, Gearing A, Miller K. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. *Brain* 1999;122:191-7.
51. Jia GO, Gonzalo JA, Hindalgo A, Wagner D, Cybulsky M, Gutierrez-Ramos JC. Selective eosinophil transendothelial migration triggered by eotaxin via modulation of Mac-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 interactions. *Int Immunol* 1999;11:110.
52. Γερμενής Α. Ιατρική Ανοσολογία. Παπαζήσης (εκδ). Εκδόσεις: Τουρνά Κ, Αθήνα, Ελληνικές εκδόσεις: Παπαζήσης: 2000;125-142.

53. Hadjilambrea G, Mix E, Rolfs A, Muller J, Strauss U. Neuromodulation by a cytokine: interferon-beta differentially augments neocortical neuronal activity and excitability. *J Neurophysiol* 2005;93:843-52.
54. Kin NW, Sanders WM. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J Leukoc Biol* 2006;79:1093-104.
55. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Br Res Bull* 2001;54:329-338.
56. Planas AM, Gorina R, Chamorro A. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia. *Biochem Soc Trans* 2006;34:1267-1270.
57. Shideman CR, Hu S, Peterson PK, Thayer SA. CCLS evokes calcium signalling in microglia through a kinase-phosphoinositole and nucleotide dependent mechanism. *J Neurosci Res* 2006;83:1471-8.
58. Gosselin RO, Varela C, Banisdar G, Mechighel P, Rostene W, Kitabji P et al. ConstitutiveCR2 chemokine receptor and inhibition by MCP-1/CCL2 of GABA-induced currents in spinal cord neurones. *J Neurochem* 2005;95:1023-34.
59. Kurowska M, Rudinska W, Maslinska D, Maslinski W. Expression of IL-15 and IL-15 receptor isoforms in select structures of human and fetal brain. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:441-5.
60. Yang L, Lindholm K, Konishi Y, Li R, Shen Y. Target depletion of distinct tumor necrosis factor receptor subtypes reveals hippocampal neuron death and survival through different transduction pathways. *J Neurosci* 2002;21:6617-25.
61. Krumbholtz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisakk P, Ransohoff RM et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain* 2006;129:200-11.
62. Cartier L, Hartley O, Dubois Dophin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48:16-42.
63. Hollifield RD, Harbige LS, Dham-Din D, Sharief MK. Evidence for cytokine dysregulation in multiple sclerosis: peripheral blood mononuclear cell production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines during relapse and remission. *Autoimmunity* 2003;36:133-41.

64. Navikas V, He B, Link J, Haglund M, Soderstrom M, Fredrikson S et al. Augmented expression of tumour necrosis factor-alpha and lymphotoxin in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain* 1996;119:213-23.
65. Dowling P, Husar W, Menomma J, Donnenfeld H, Cook S, Sidhu M. Cell death and birth in multiple sclerosis brain. *J Neurol Sci* 1997;149:1-11.
66. Flohe S, Ackerman M, Reuter M, Nast-Colb B, Schade FU. Sublethal hemorrhagic shock reduces tumor necrosis factor-alpha-producing capacity in different cell compartments. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:420-6.
67. Robinson SC, Scott KA, Balkwill FR. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF-a. *Eur J Immunol* 2002;23:404-12.
68. Roitt I, Brostoff J & Male D. *Immunology*. Edited by: Crowe L. London. Mosby International Ltd 1998.
69. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease – a double-edged sword. *Neuron*. 2002;35:419-432.
70. Tristano AG. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment. *J Neurol* 2010;257:1421-31.
71. Hsu H, Huang J, Shu HB, Baichwal V, Goeddel DV TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex. *Immunity* 1996;4:387-396.
72. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. "Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin." *Science*. 1985;229:869-71.
73. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G. "Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis." *EMBO J*. 1991;10:4025-31.
74. Gross A, Yin XM, Wang K, Wei MC, Jockel J, Milliman C et al. Caspase cleaved BID targets mitochondria and is required for cytochrome c release, while BCL-XL prevents this release but not tumor necrosis factor-R1/Fas death. *J Biol Chem* 1999;274:1156-1163.

75. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, Frati E, Foschi V, Gasparini S, Giardina A, Gremese E, Iannone F, Sebastiani M, Ziglioli T, Biasi D, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gorla R, Govoni M, Lapadula G, Marchesoni A, Salaffi F, Punzi L, Triolo G, Ferraccioli G. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12:225-9.
76. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
77. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2013 doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002 [Epub ahead of print].
78. Sfikakis PP, Tsokos GC. Towards the next generation of anti-TNF drugs. *Clin Immunol* 2011;141:231-5.
79. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, Braun J, Reed E, Gjertson D, Singh RR. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
80. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
81. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-426.
82. Licastro F, Chiappelli M, Ianni M, Porcellini E. Tumor necrosis factor-alpha antagonists: differential clinical effects by different biotechnological molecules. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22: 567-572.
83. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, Woody JN, Hartung HP, Polman CH. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-1534.

84. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebocontrolled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-465.
85. Bellesi M, Logullo F, Di Bella P, Provinciali L. CNS demyelination during antitumor necrosis factor alpha therapy. *J Neurol* 2006;253:668-669.
86. Enayati PJ, Papadakis KA. Association of anti-tumor necrosis factor therapy with the development of multiple sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:303-306.
87. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;129:819-826.
88. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-2869.
89. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with antiTNF therapy. *Neurology* 2001;57:1885-1888.
90. Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, Kurihara K, Ito K. New-onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:929-933.
91. Thomas Jr, CW, Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during antitumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:28-31.
92. Winkelman A, Patejdl R, Wagner S, Benecke R, Zettl UK. Cerebral MRI lesions and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Neurol* 2008;255(Suppl. 6): 109-114.
93. Foroozan R, Buono LM, Sergott RC, Savino PJ. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab. *Arch Ophthalmol* 2002;120:985-987.
94. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, Mailliefert JF, Moreau T. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine* 2009;45:55-57.
95. Titelbaum DS, Degenhardt A, Kinkel RP. Anti-tumor necrosis factor alpha-associated multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1548-1550.

96. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
97. Booker MJ, Flint J, Saravana S. Aseptic meningitis in a patient taking etanercept for rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J* 2008;1:364.
98. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:281-292.
99. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, Carrabba M, Meroni PL. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R3.
100. Kassiotis G, Kollias G. Uncoupling the proinflammatory from the immunosuppressive properties of tumor necrosis factor (TNF) at the p55 TNF receptor level: implications for pathogenesis and therapy of autoimmune demyelination. *J. Exp. Med* 2001;193:427-434.
101. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. Demyelination occurring during antitumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-2869
102. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre´ and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:1429-1434.
103. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1255-1258.
104. Solomon AJ, Spain RI, Kruer MC, Bourdette D. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Mult Scler* 2011;17:1472-87.
105. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, Maillefert JF, Moreau T Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine* 2009;45:55-7.
106. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L et al (2009) The safety profile of anti-tumour necrosis factor 1430 *J Neurol* 2010 257:1421-1431.



107. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* 2009;66:490– 497.
108. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis* published online 23 Jul 2009; doi:10.1136/ard.2009.111500
109. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:388-96.
110. Boka G, Anglade P, Wallach D, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1994;172:151–15.
111. Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, Ichinose H, Nagatsu T. Caspase activities and tumor necrosis factor receptor R1 (p55) level are elevated in the substantia nigra from parkinsonian brain. *J Neural Transm* 2000;107:335-341.
112. Alvarez-Lario B, Prieto-Tejedo R, Colazo-Burlato M, Macarrón-Vicente J Severe Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-TNF therapy. Consequence or coincidence. A case-based review. *Clin Rheumatol* 2013;32:1407-12.
113. Seri M, Yin L, Barone V, Bolino A, Celli I, Bocciardi R, Pasini B, Ceccherini I, Lerone M, Kristoffersson U, et al. Frequency of RET mutations in long- and short-segment Hirschsprung disease. *Hum Mutat.* 1997;9:243–249.
114. Paganelli R, Di Iorio A, Patricelli L, Ripani F, Sparvieri E, Faricelli R, Iarlori C, Porreca E, Di Gioacchino M, Abate G. Proinflammatory cytokines in sera of elderly patients with dementia: levels in vascular injury are higher than those of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol.* 2002;37:257–263.
115. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

116. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.
117. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
118. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:54-8.
119. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
120. Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 Suppl 35):S134-40.
121. van Boxel-Dezaire AH, Hoff SC, van Oosten BW, Verweij CL, Dräger AM, Adèr HJ, van Houwelingen JC, Barkhof F, Polman CH, Nagelkerken L. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;45:695-703.
122. Prinz JC. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:429-34.
123. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1691-3.
124. Fernández-Espartero MC, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Study Group. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:330-7.

125. Midgard R, Grønning M, Riise T, Kvåle G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996;93:322-8.