

Comprendere la patofisiologia della sclerosi multipla e lo sviluppo di nuove terapie



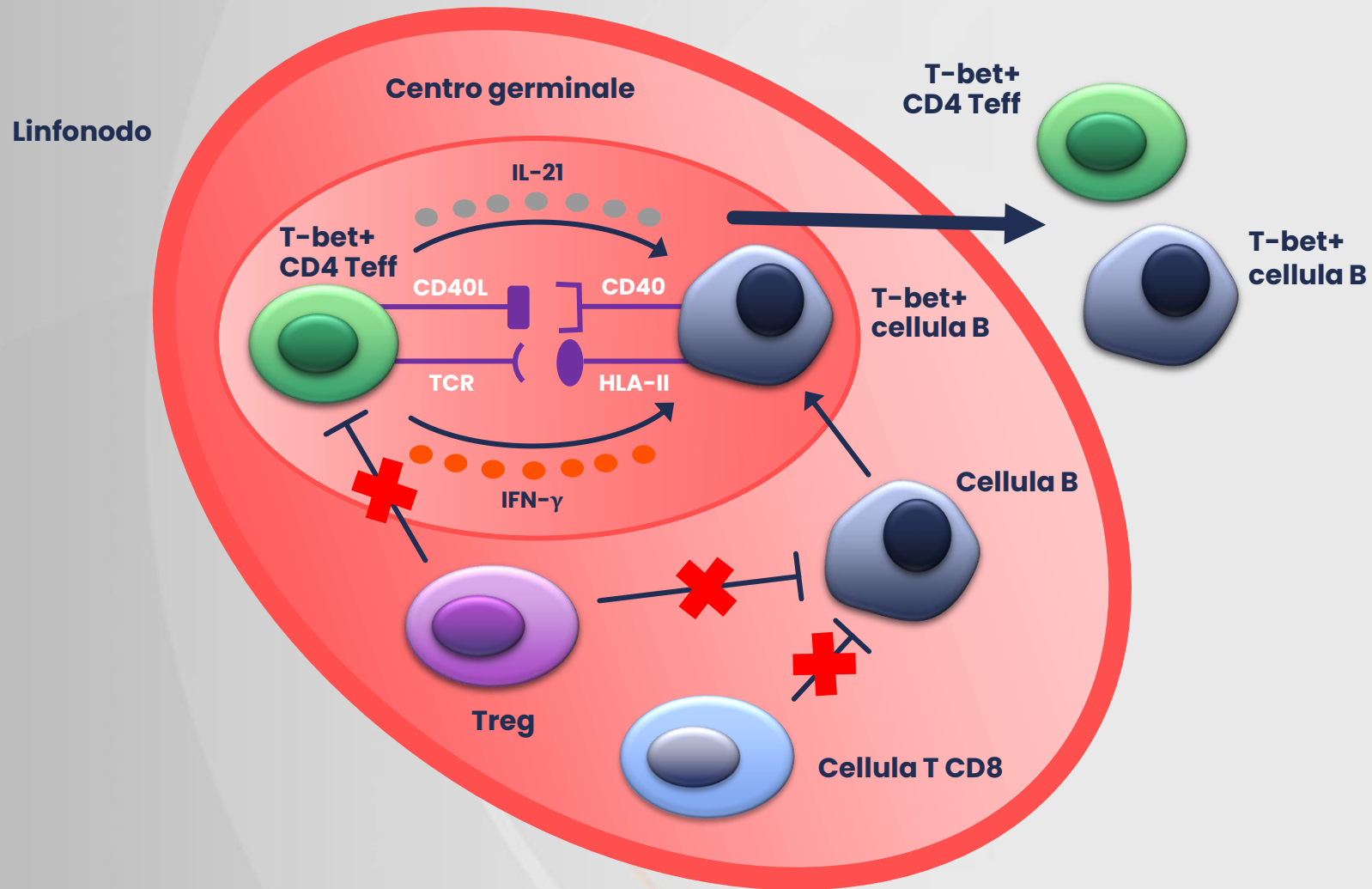
Prof. Tobias Derfuss
Dipartimento di Neurologia
Ospedale universitario di Basilea
Svizzera

Esclusione di responsabilità

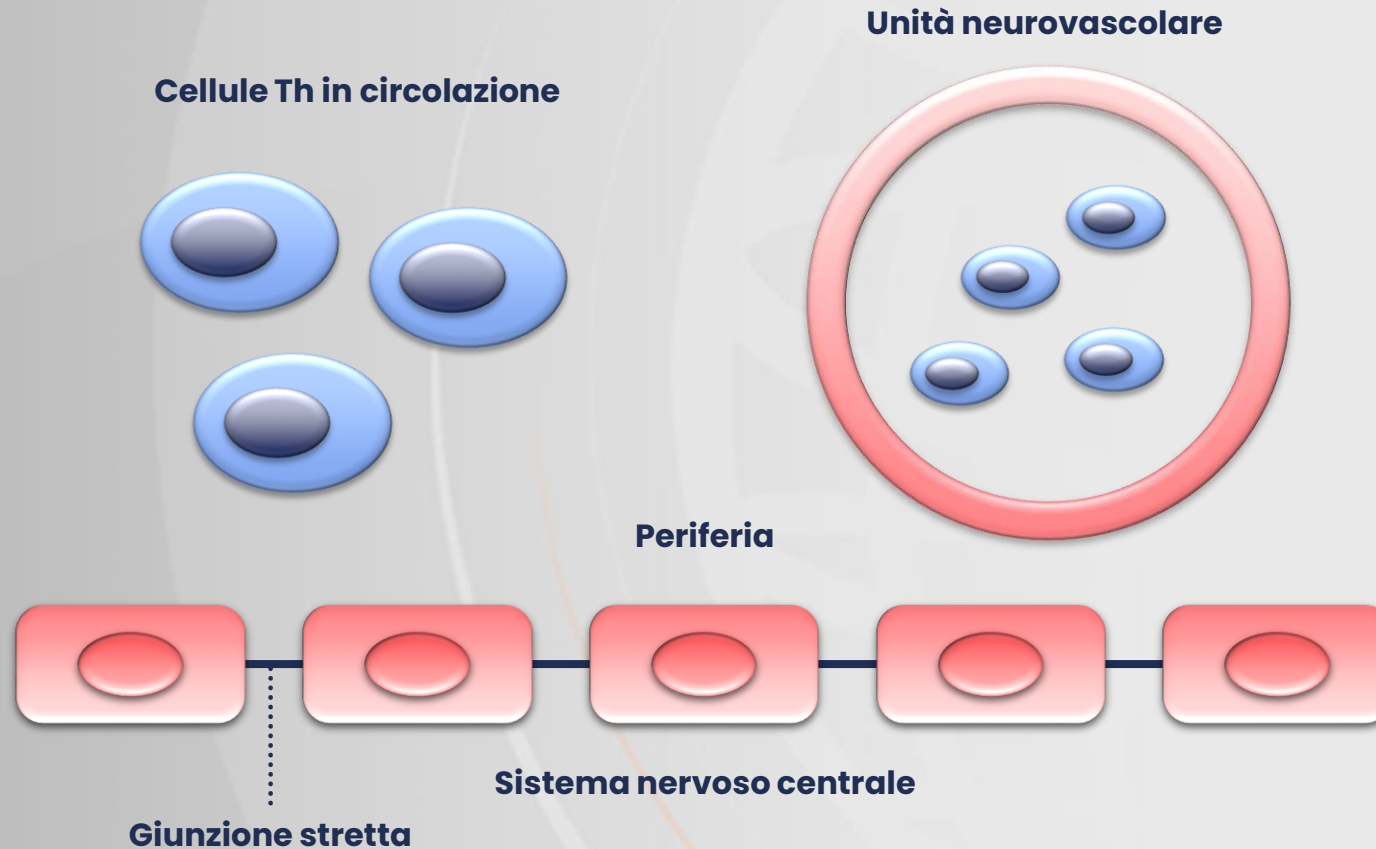
- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dai docenti; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health o touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori od omissioni*

Il ruolo delle cellule immunitarie nella patogenesi della sclerosi multipla

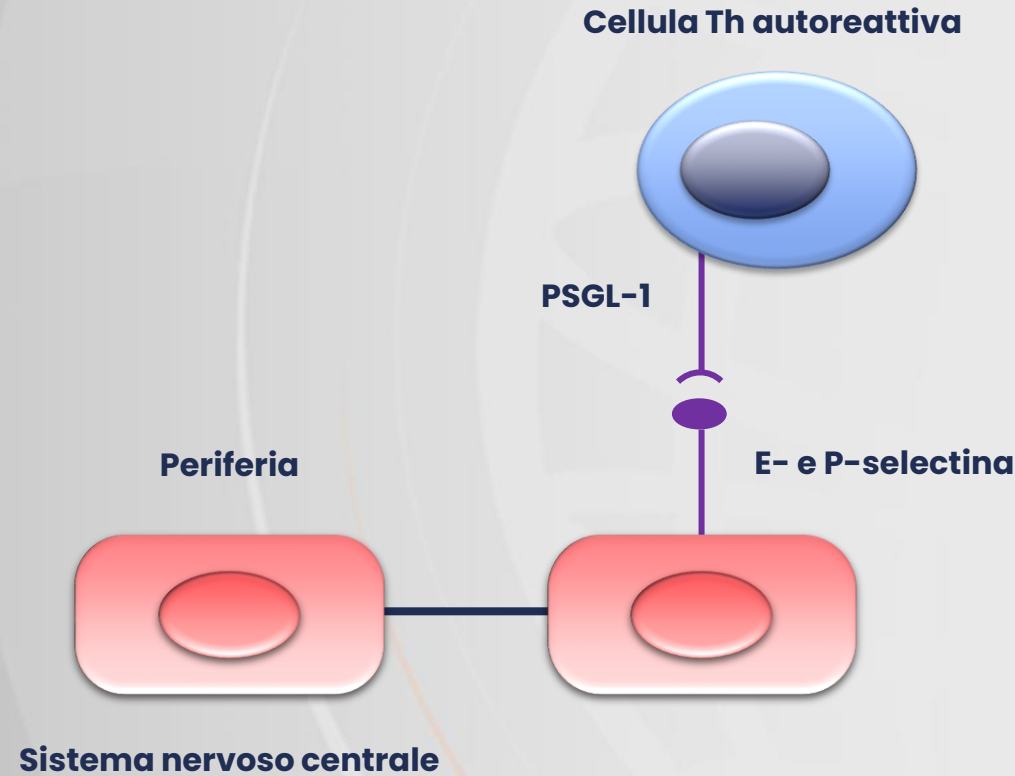
Fasi principali della patogenicità nella sclerosi multipla: cellule B e T



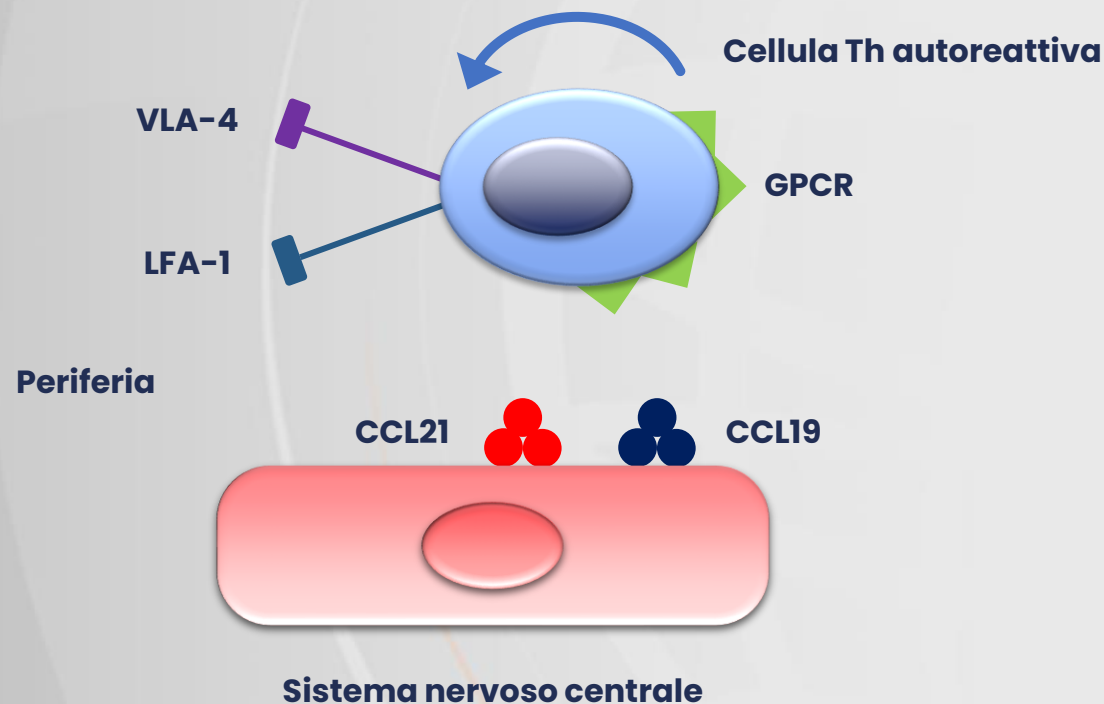
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica



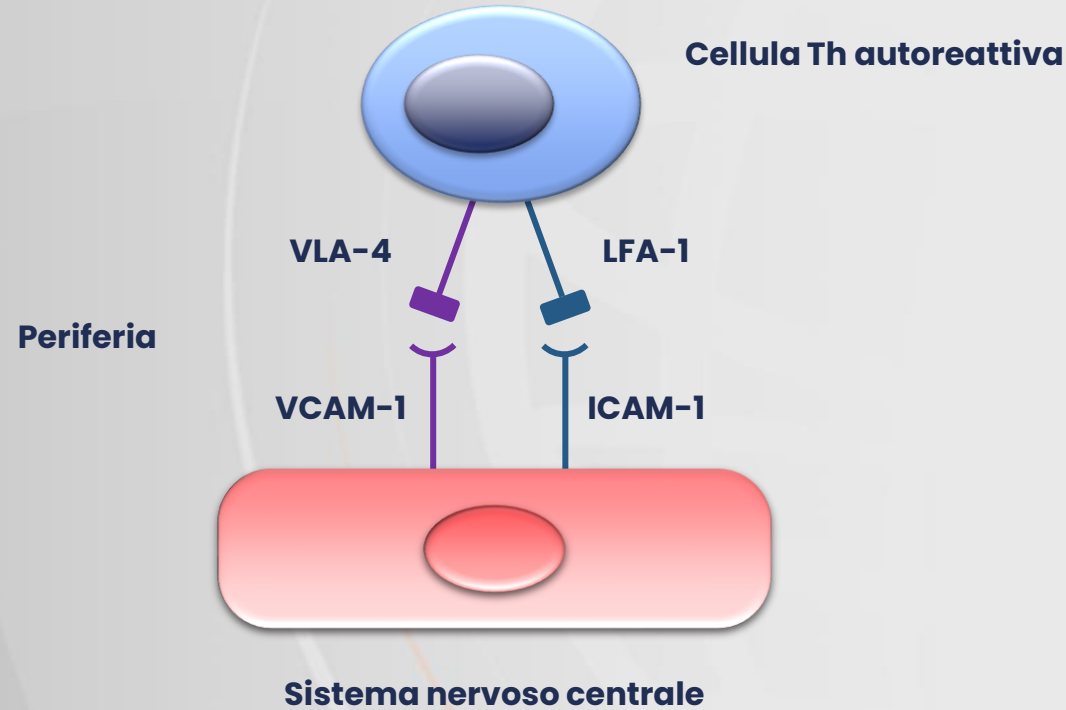
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica – incatenamento



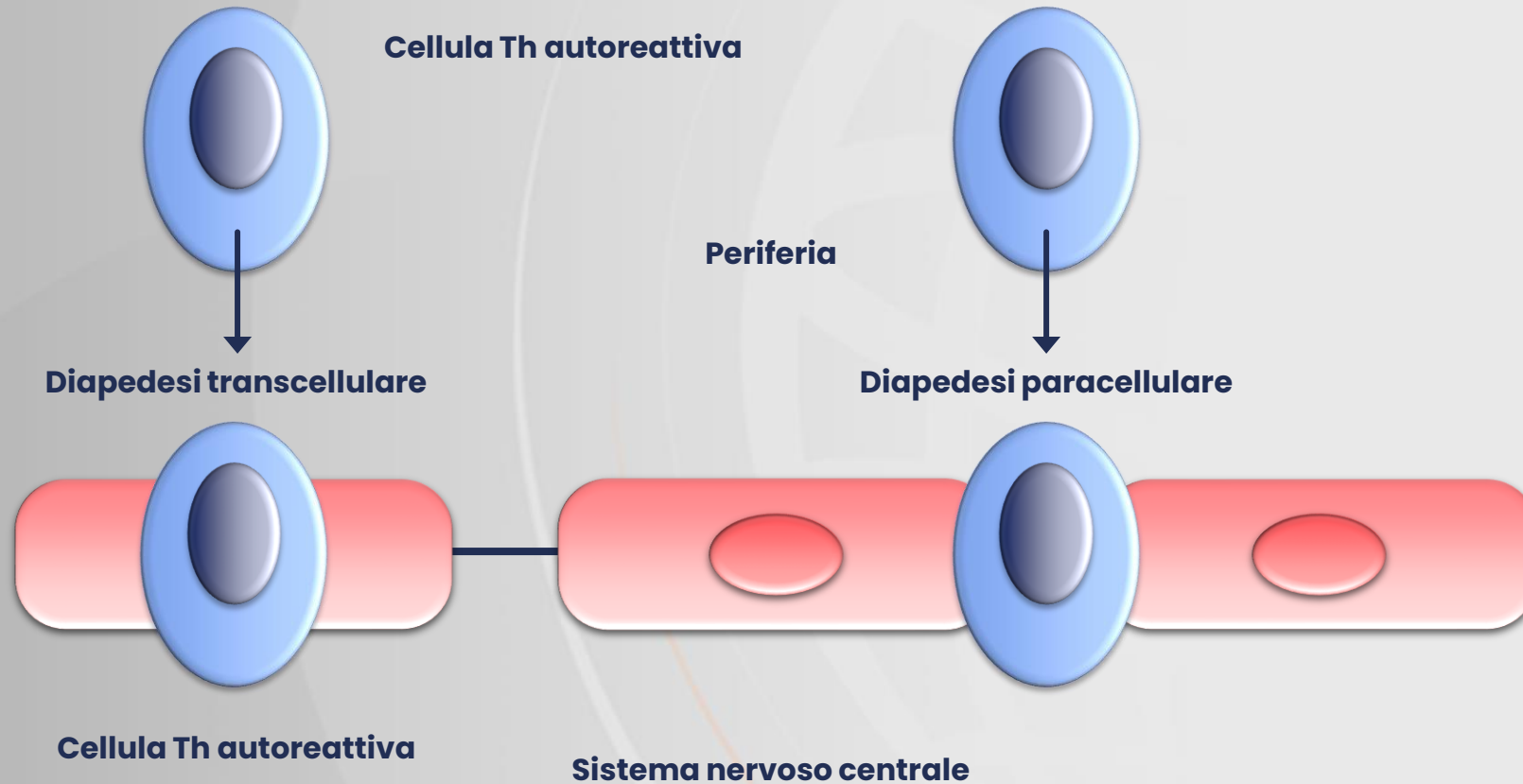
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica – rotolamento



Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica – adesione



Fasi patologiche chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica – movimento trasversale

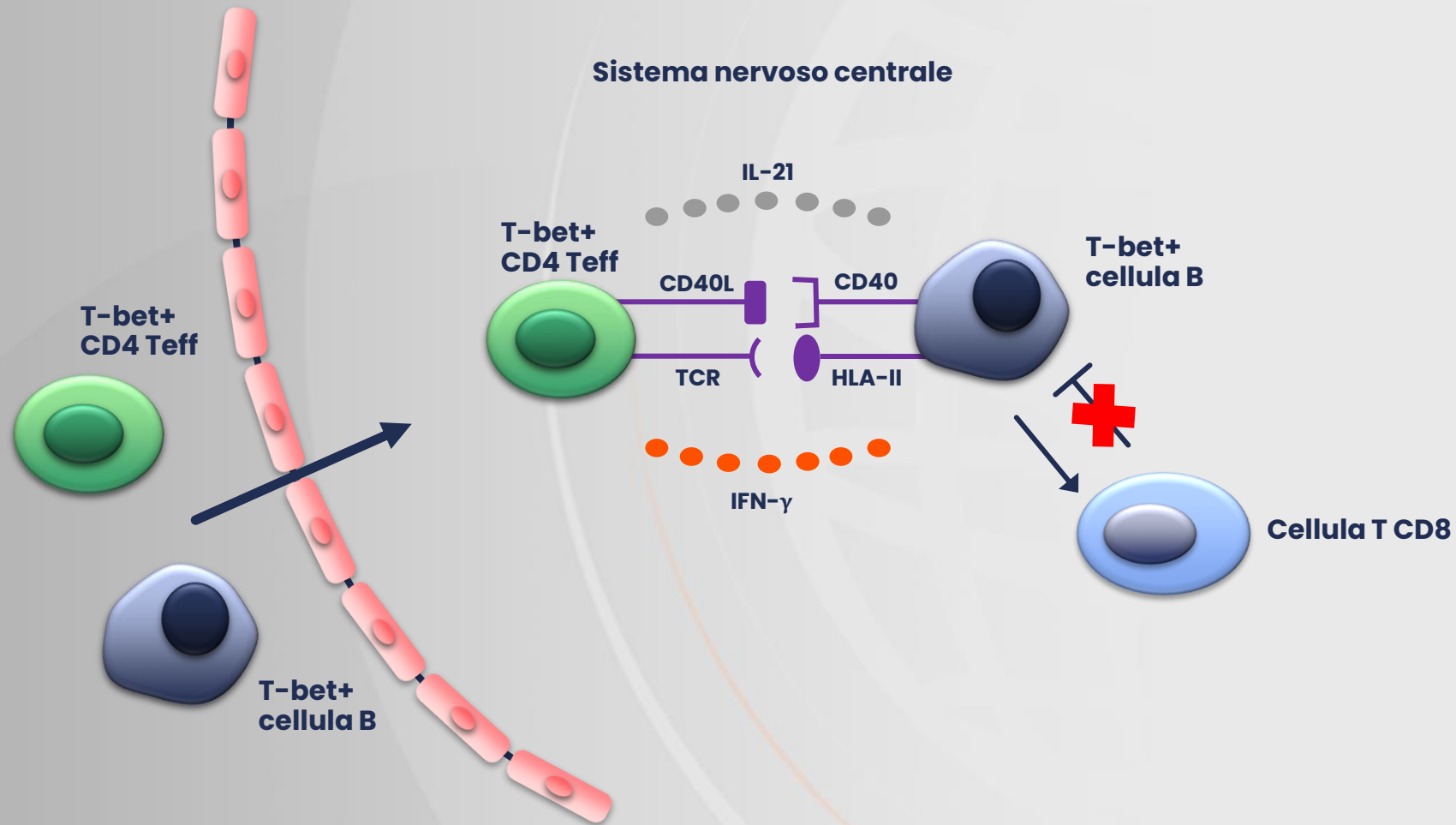


Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: un ruolo per le cellule endoteliali microvascolari cerebrali?

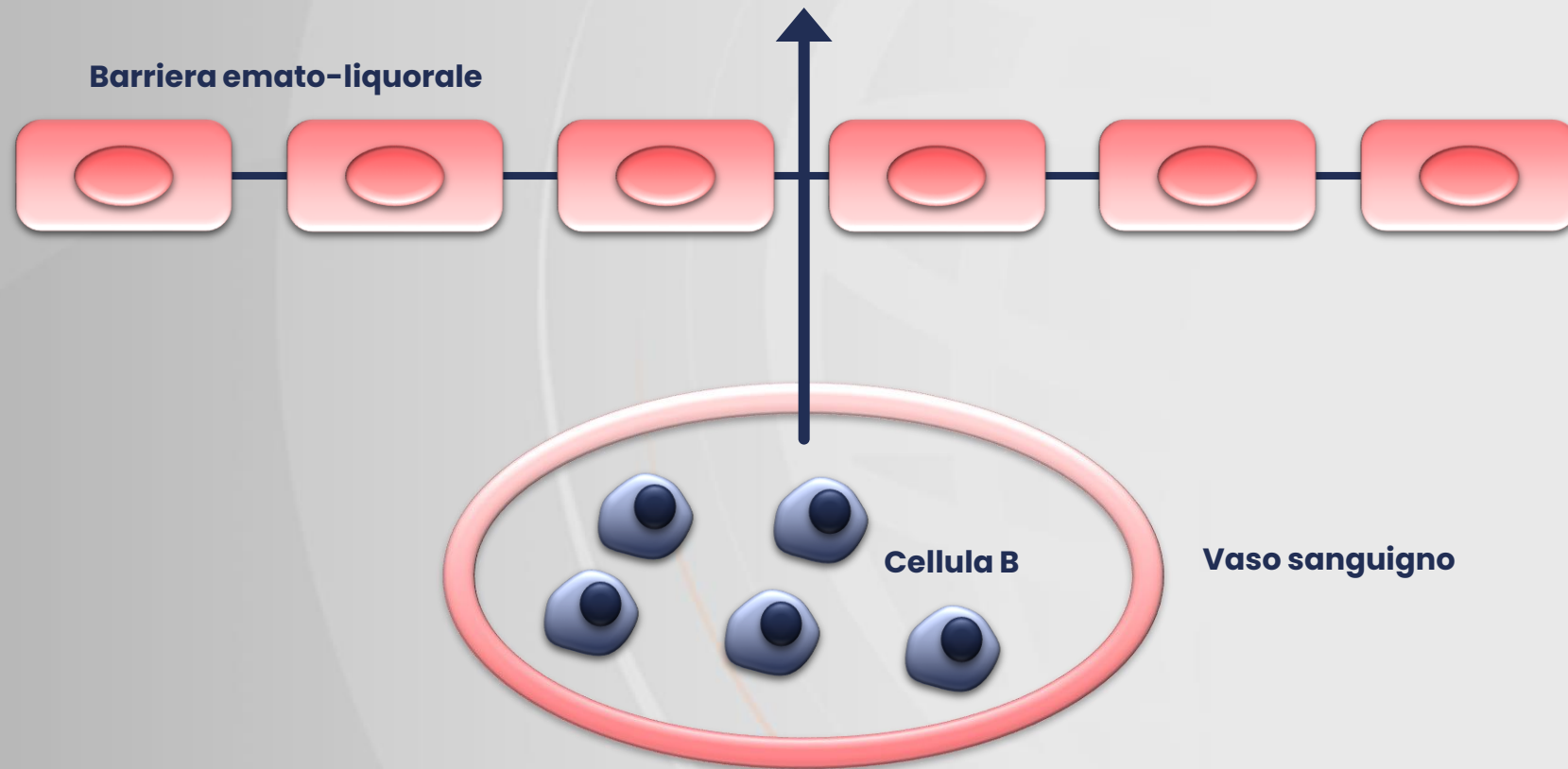
Un *modello in vitro* della barriera emato-encefalica che utilizza cellule di pazienti affetti da SM ha mostrato una compromissione dell'integrità delle giunzioni, proprietà della barriera e attività della pompa di efflusso

Inoltre, le cellule del modello avevano un fenotipo infiammatorio con una maggiore espressione di molecole di adesione e interazioni immunitarie delle cellule

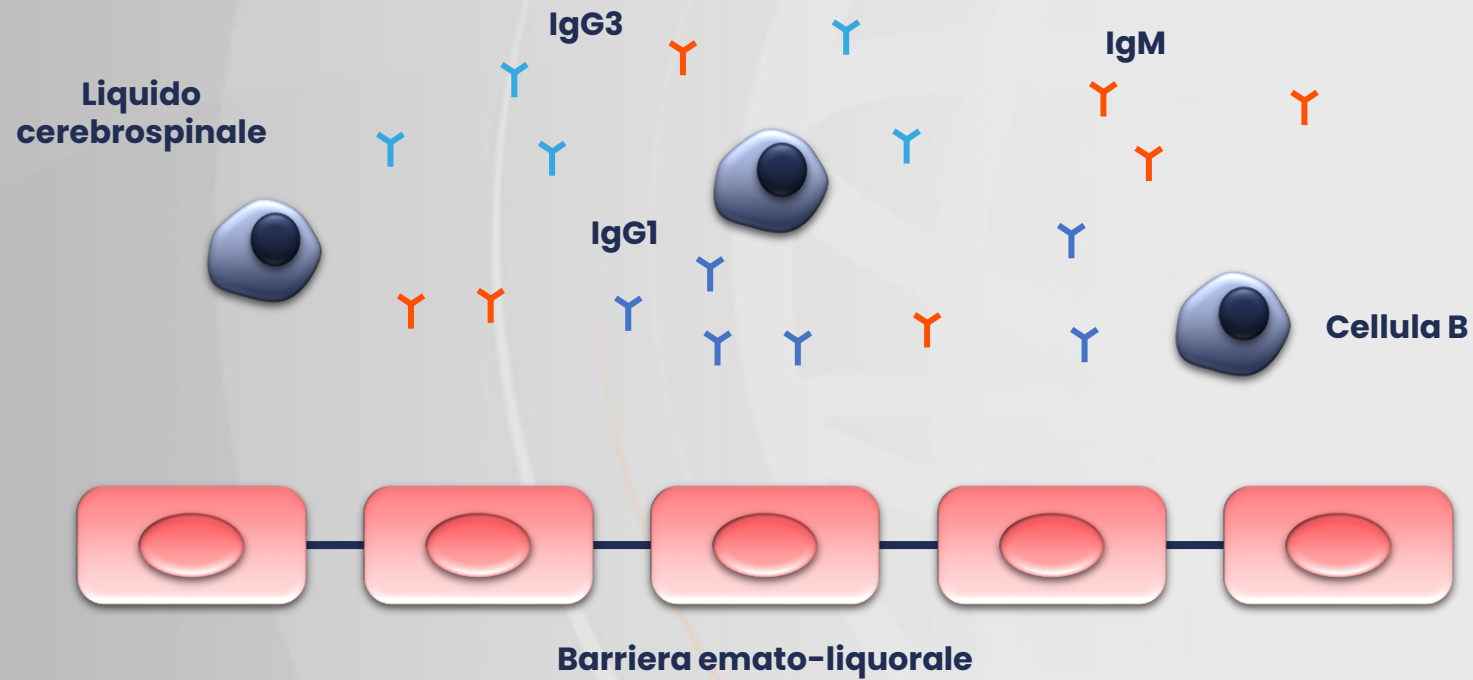
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: infiltrazione del sistema nervoso centrale



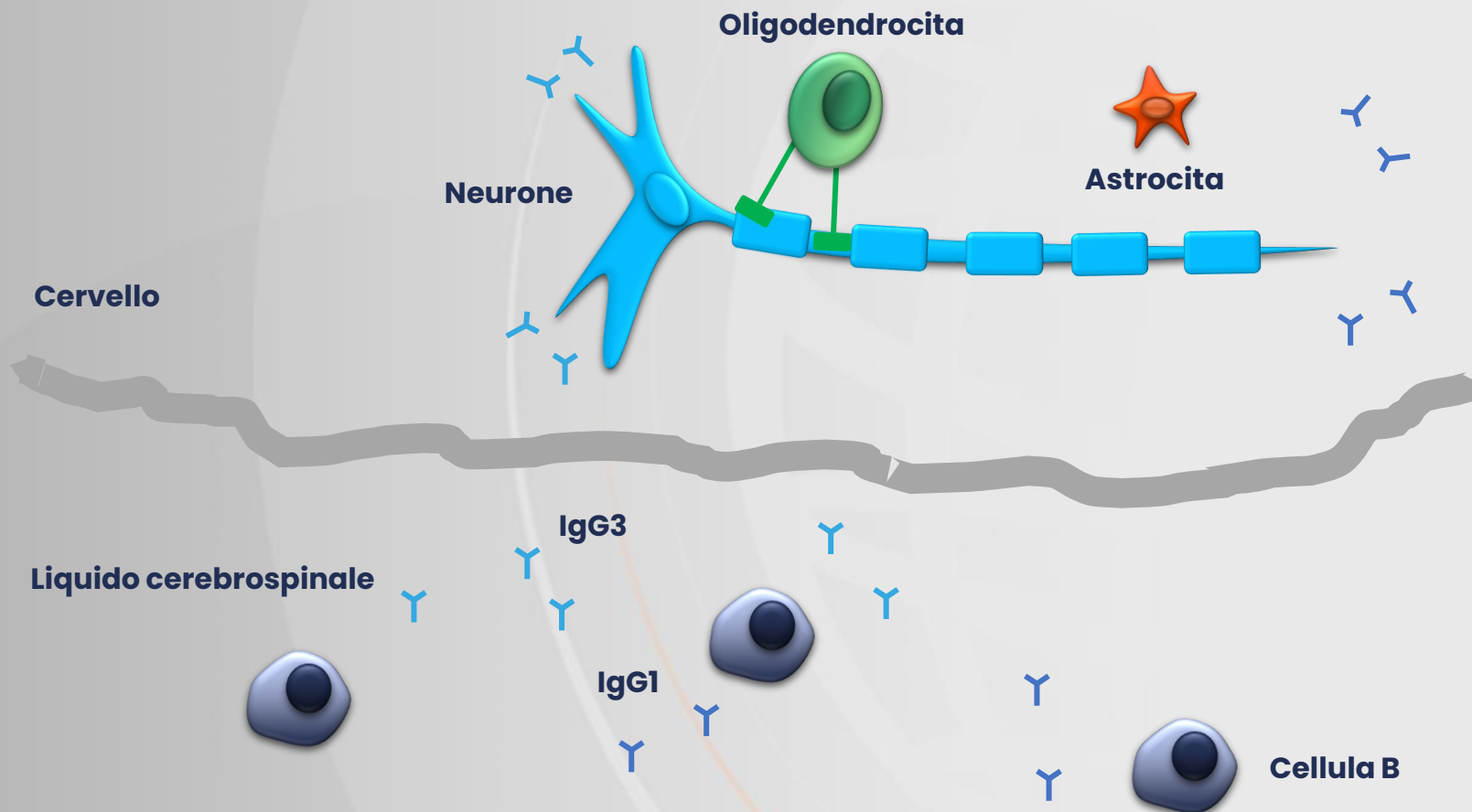
Sclerosi multipla mediata da anticorpi: migrazione attraverso la barriera emato-encefalica



Sclerosi multipla mediata da anticorpi: produzione di anticorpi

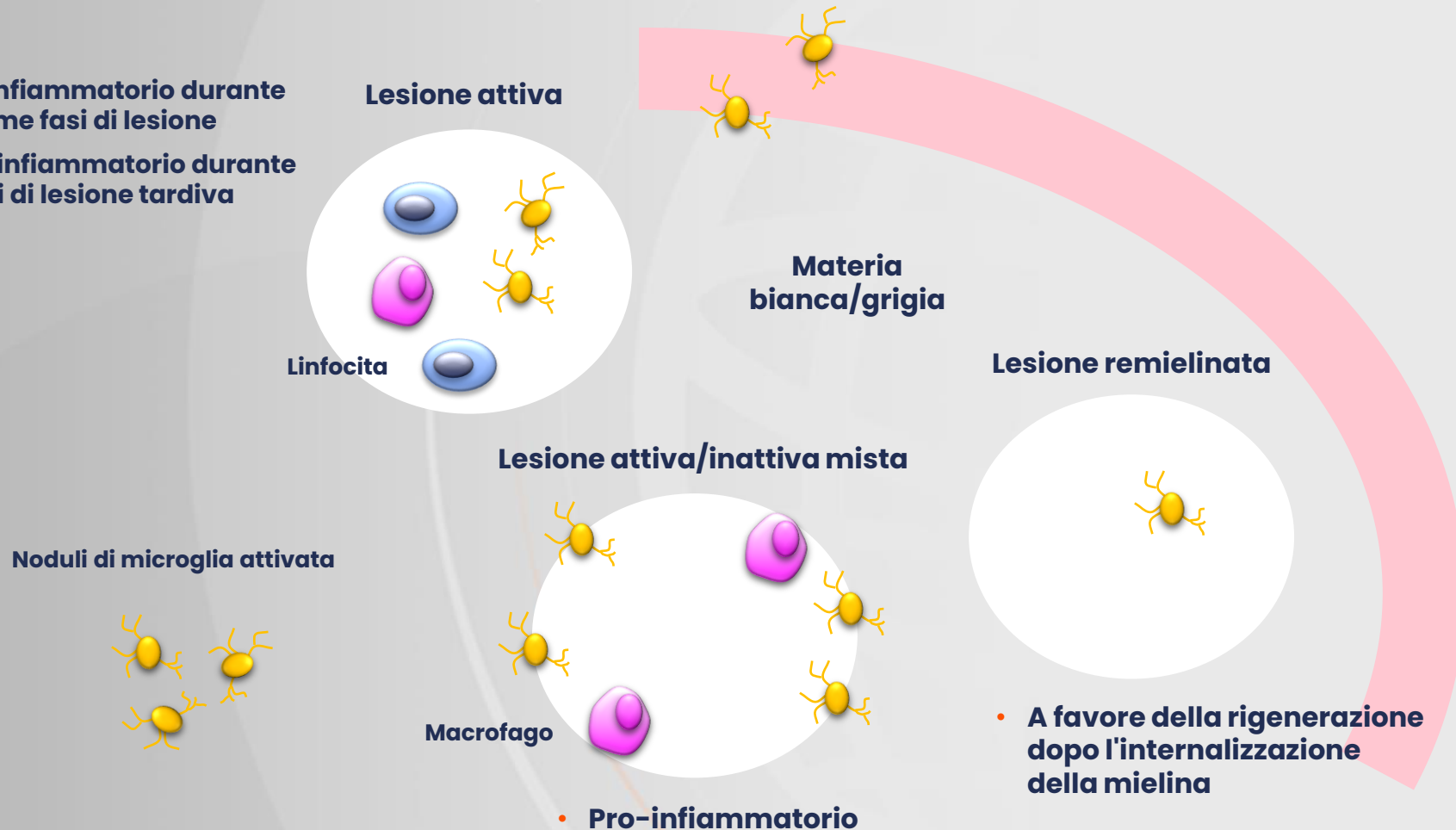


Sclerosi multipla mediata da anticorpi

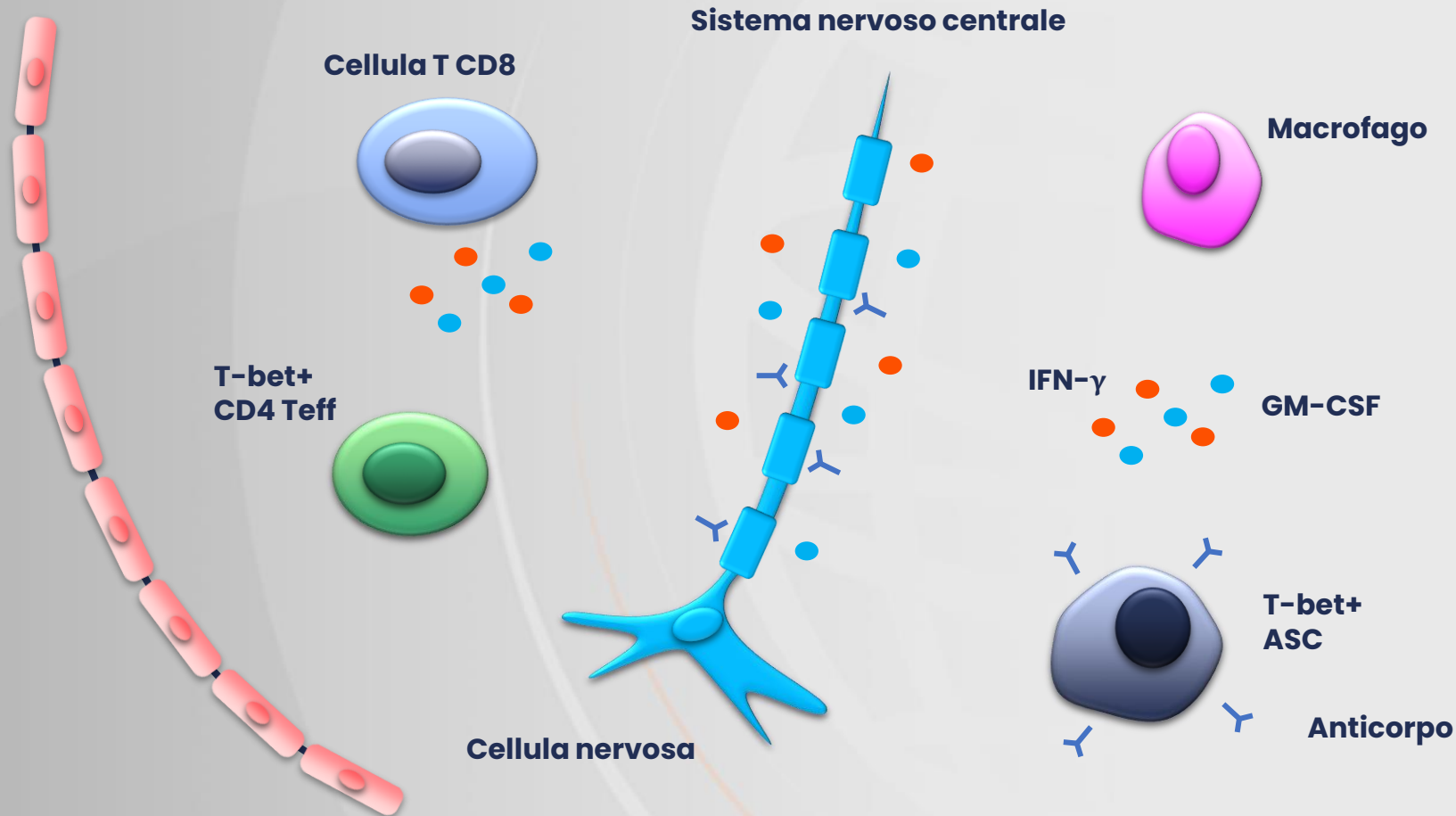


Ruolo della microglia nella patologia della sclerosi multipla

- Pro-infiammatorio durante le prime fasi di lesione
- Anti-infiammatorio durante le fasi di lesione tardiva



Fasi principali della patogenicità nella sclerosi multipla: produzione di citochine e anticorpi infiammatori



Conclusioni



Le cellule B periferiche possono sfuggire ai punti di controllo della tolleranza per attivare/riattivare le cellule T e rompere le barriere sangue-SNC¹



La disfunzione della BBB è considerata un passo essenziale per l'avvio e il mantenimento dell'attacco immunitario contro il SNC²



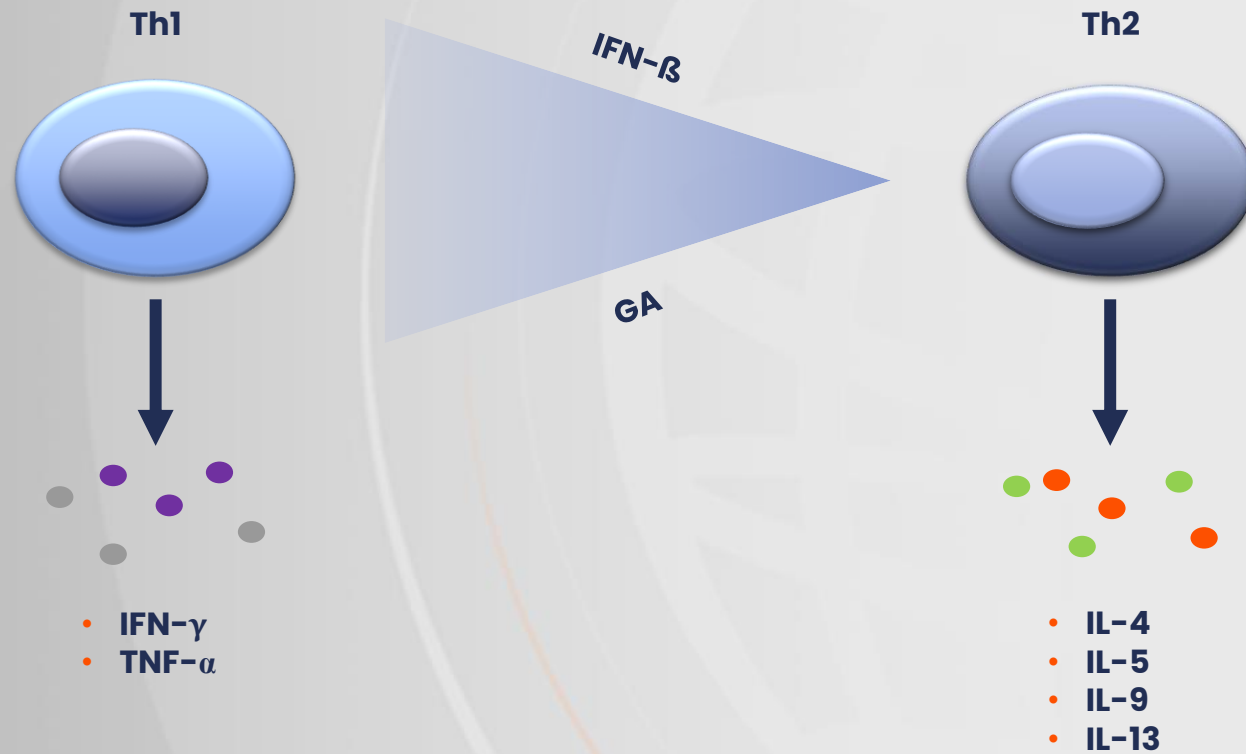
Le microglia sono presenti in tutte le fasi della formazione di lesioni come fattore di infiammazione, ma svolgono anche un ruolo importante nella remielinazione e nella limitazione delle risposte infiammatorie³



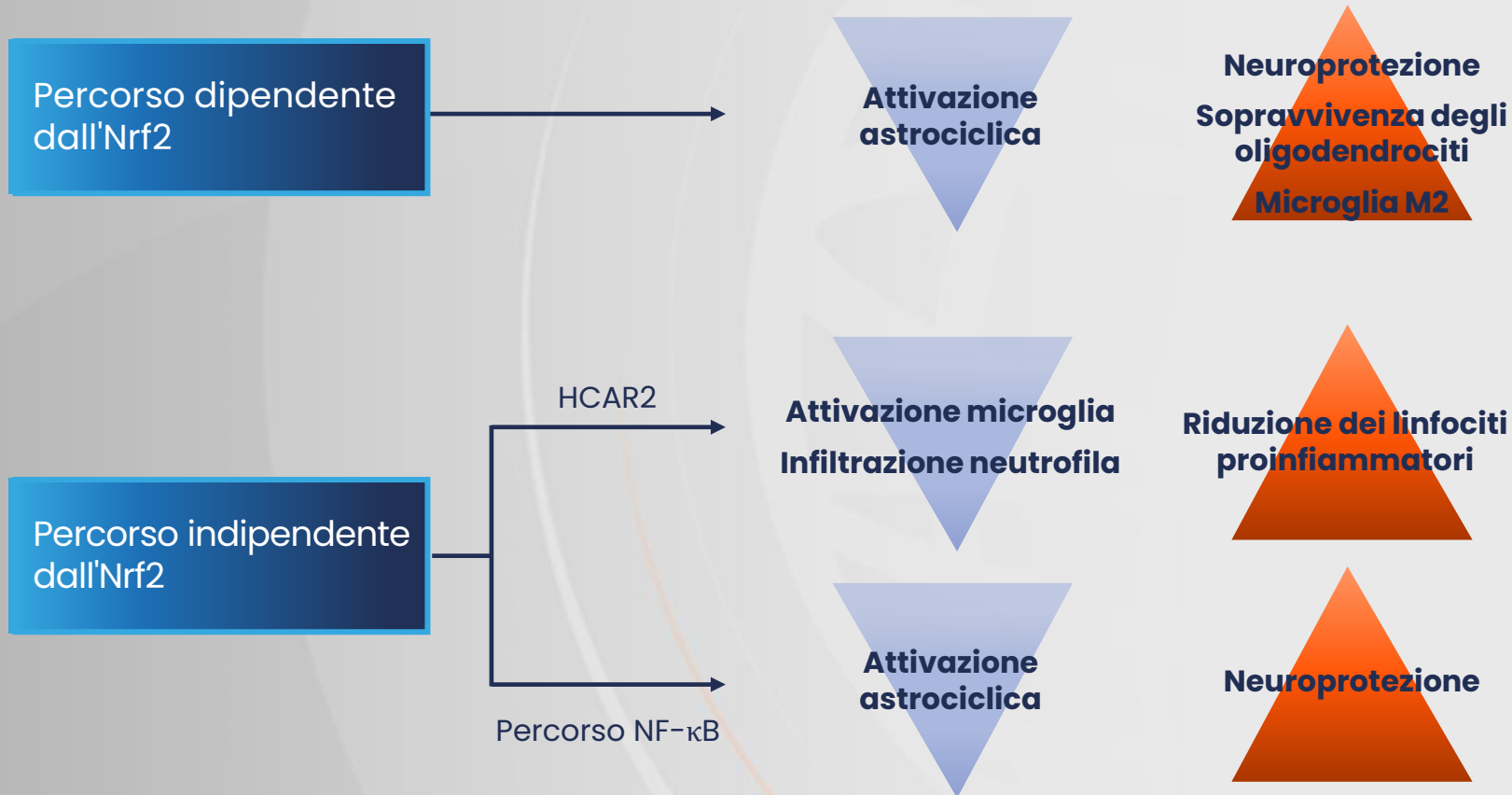
Gli anticorpi esercitano effetti primari e patogeni nello sviluppo della sclerosi multipla⁴

Meccanismi patogeni come target terapeutici

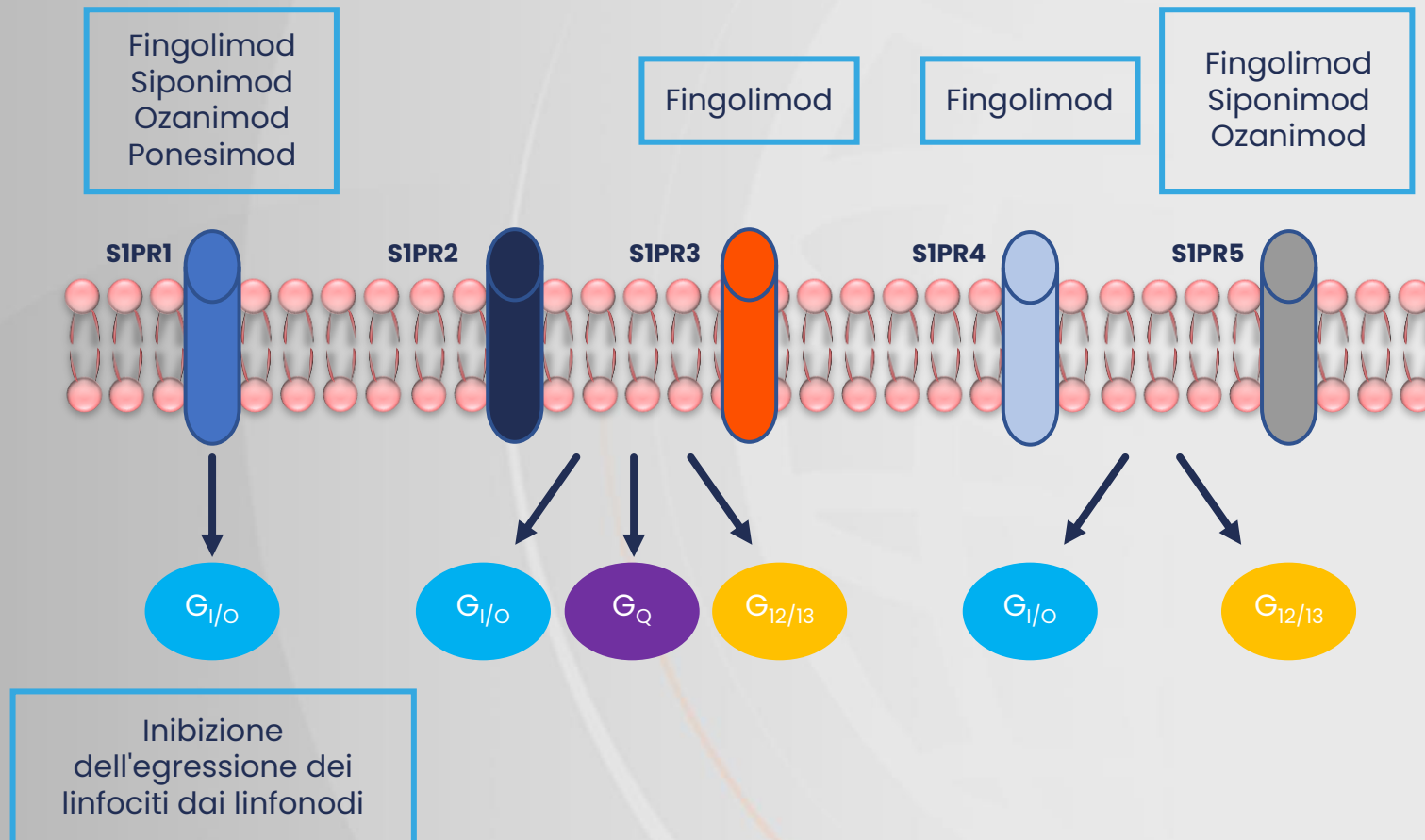
Modulatori di mediatori infiammatori: IFN- β e glatiramer acetato



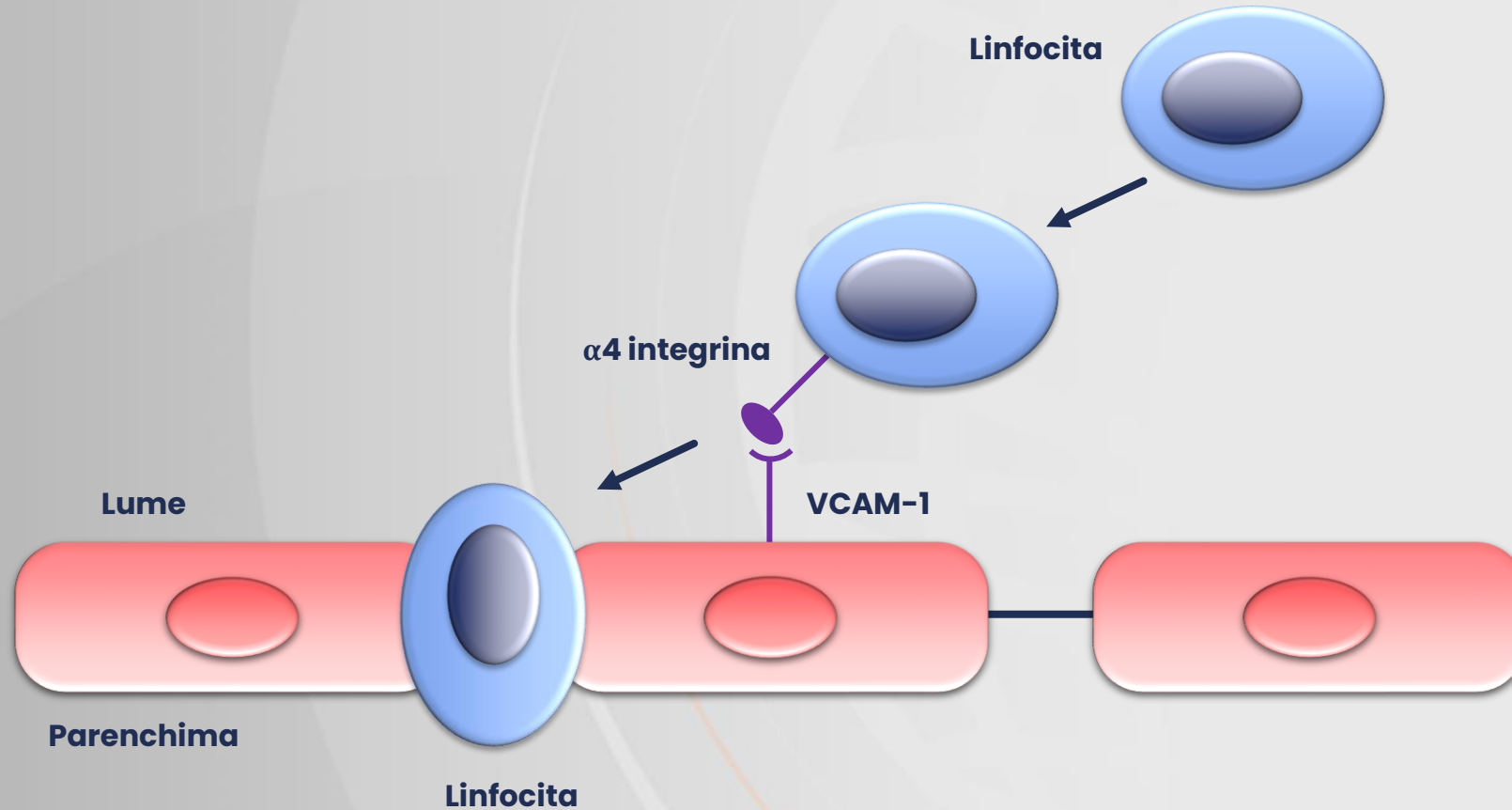
Modulatori dei mediatori infiammatori: dimetilfumarato



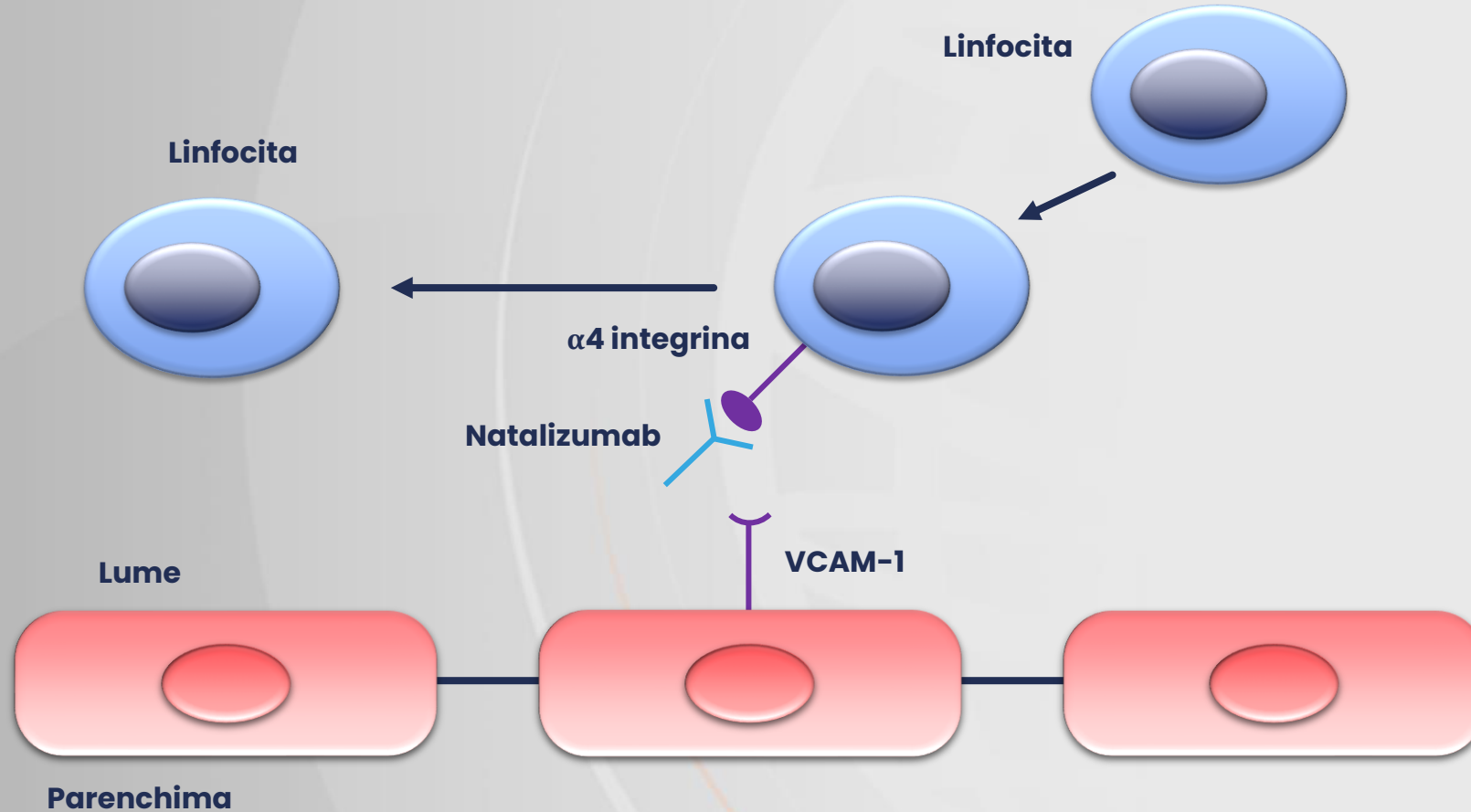
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: modulatori del recettore S1P



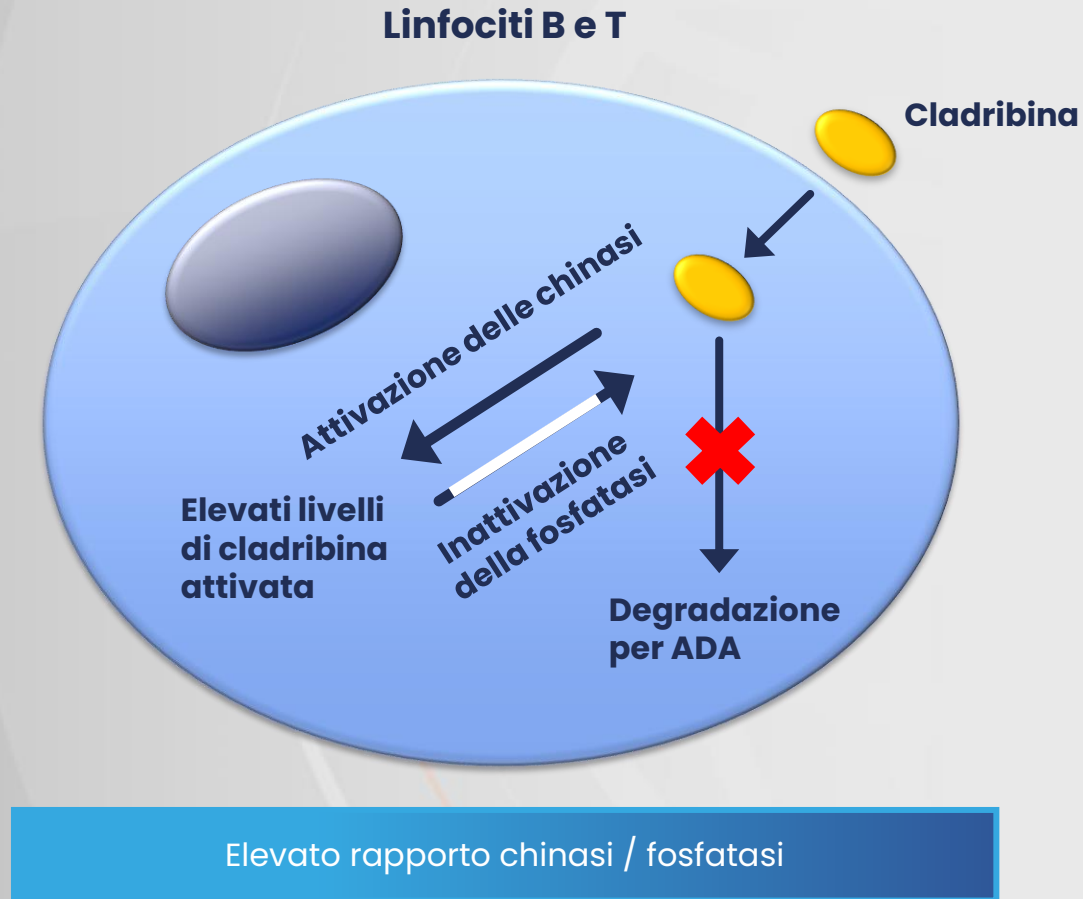
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: natalizumab



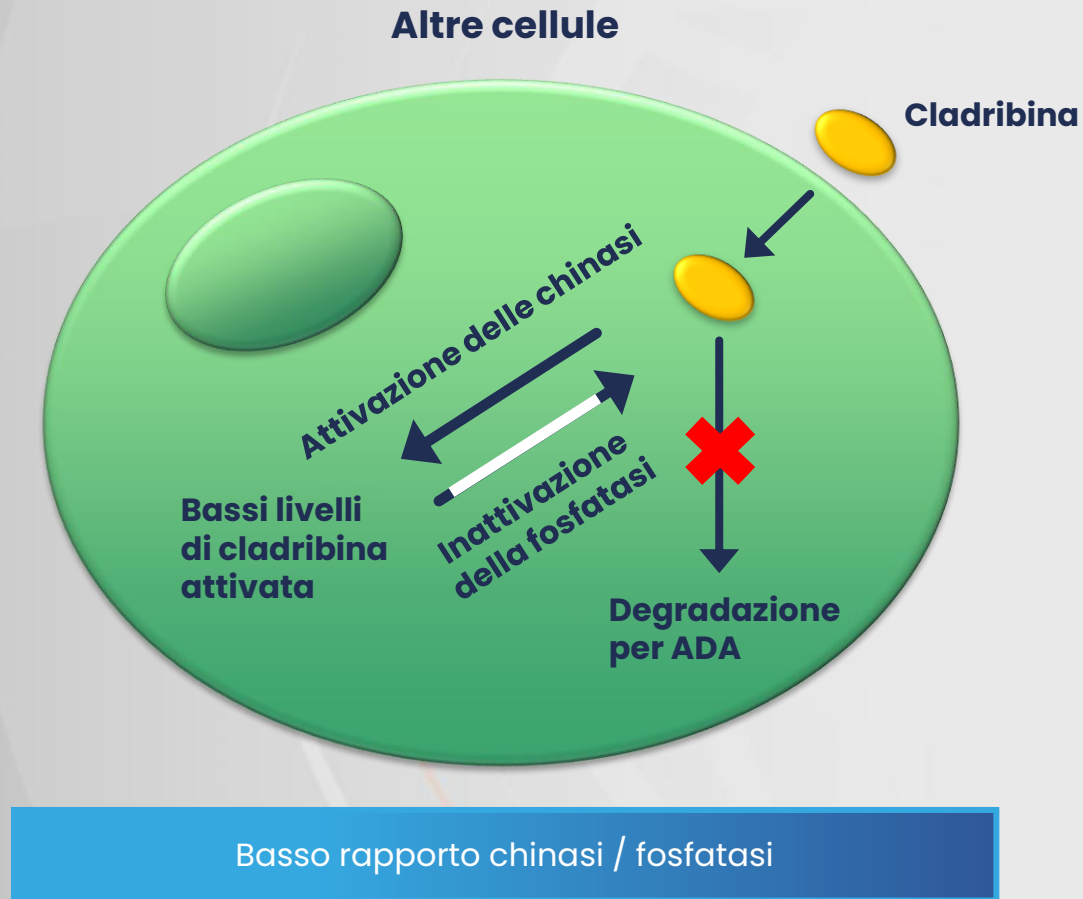
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: natalizumab



Terapie di deplezione/induzione cellulare: cladribina

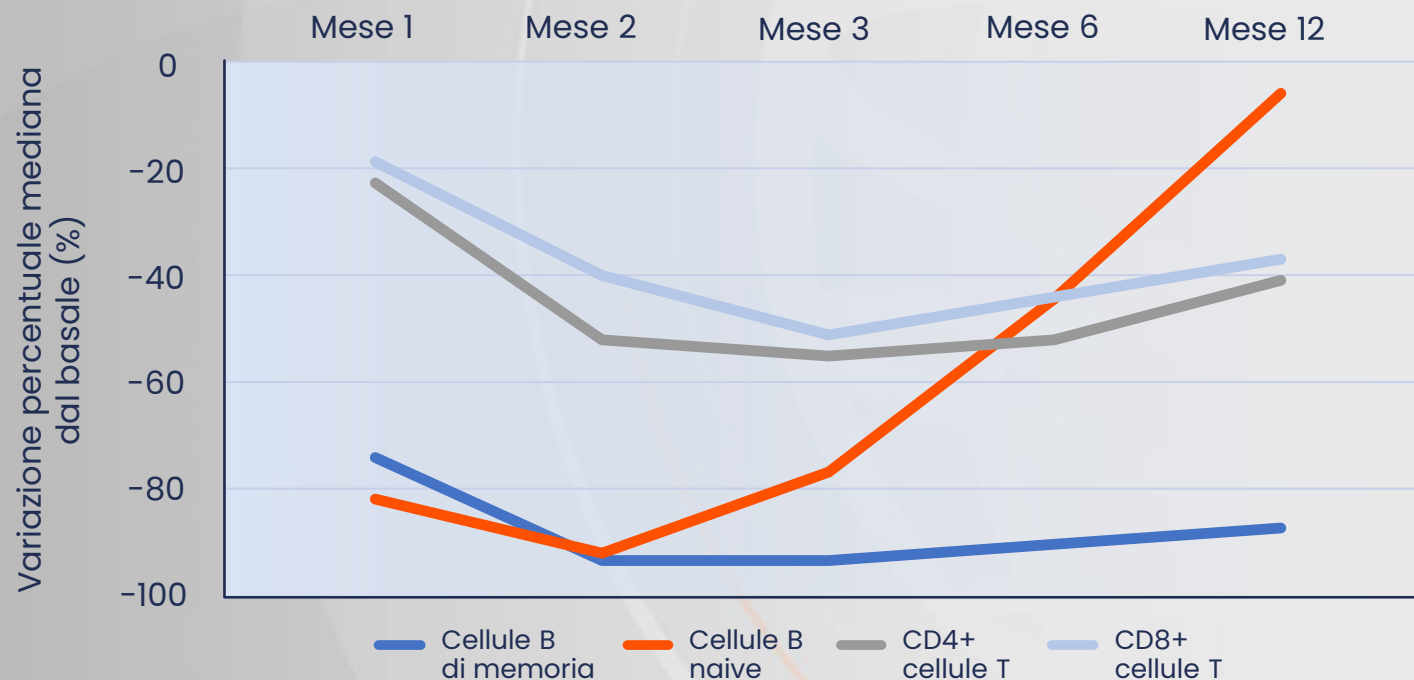


Terapie di deplezione/induzione cellulare: cladribina

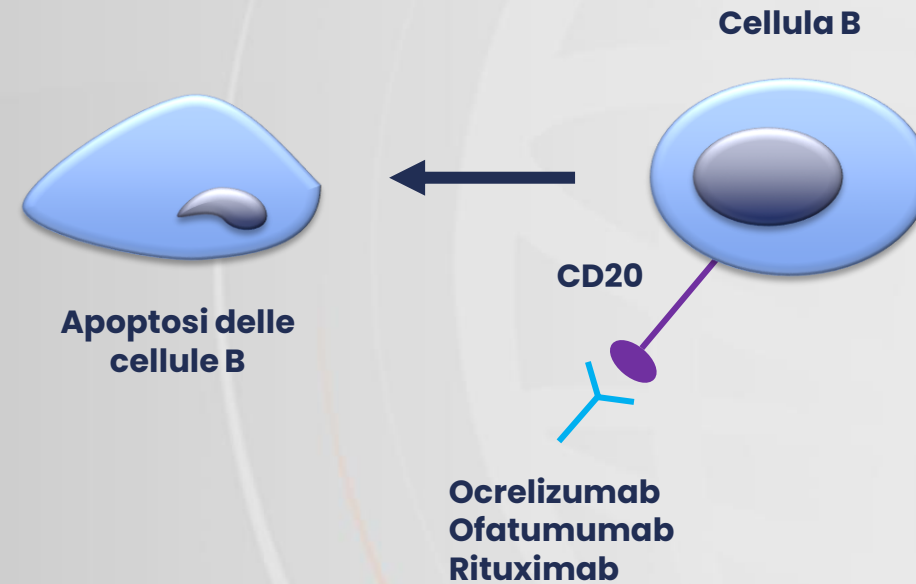


Terapie di deplezione/induzione cellulare: cladribina

Il sottostudio MAGNIFY-MS ha studiato i sottotipi di cellule e i livelli di immunoglobulina in pazienti con sclerosi multipla a recidiva altamente attiva



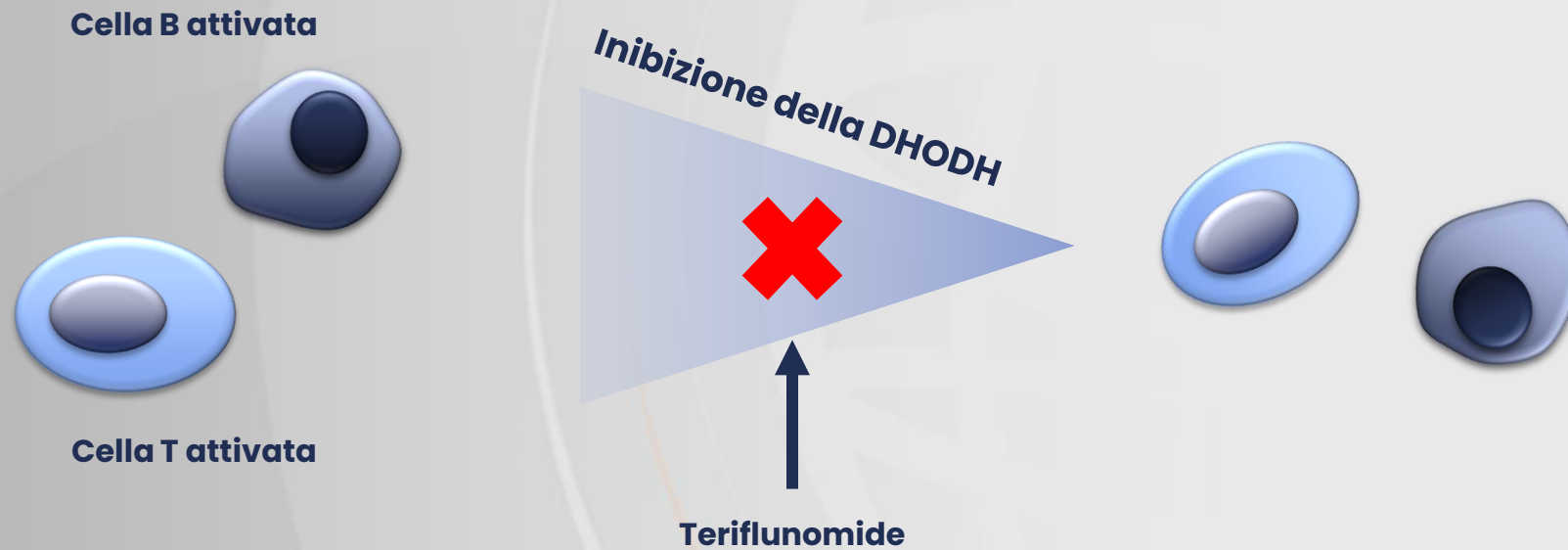
Terapie di deplezione/induzione cellulare: anticorpi monoclonali Anti-CD20



Farmaco anti-proliferazione: teriflunomide



Terapie di deplezione/induzione cellulare: teriflunomide



Conclusioni



Modulatori delle cellule Th1/2¹

- IFN- β
- Glatiramer acetato
- Dimetilfumarato



Inibitori della migrazione cellulare immunitaria²

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponesimod
- Natalizumab

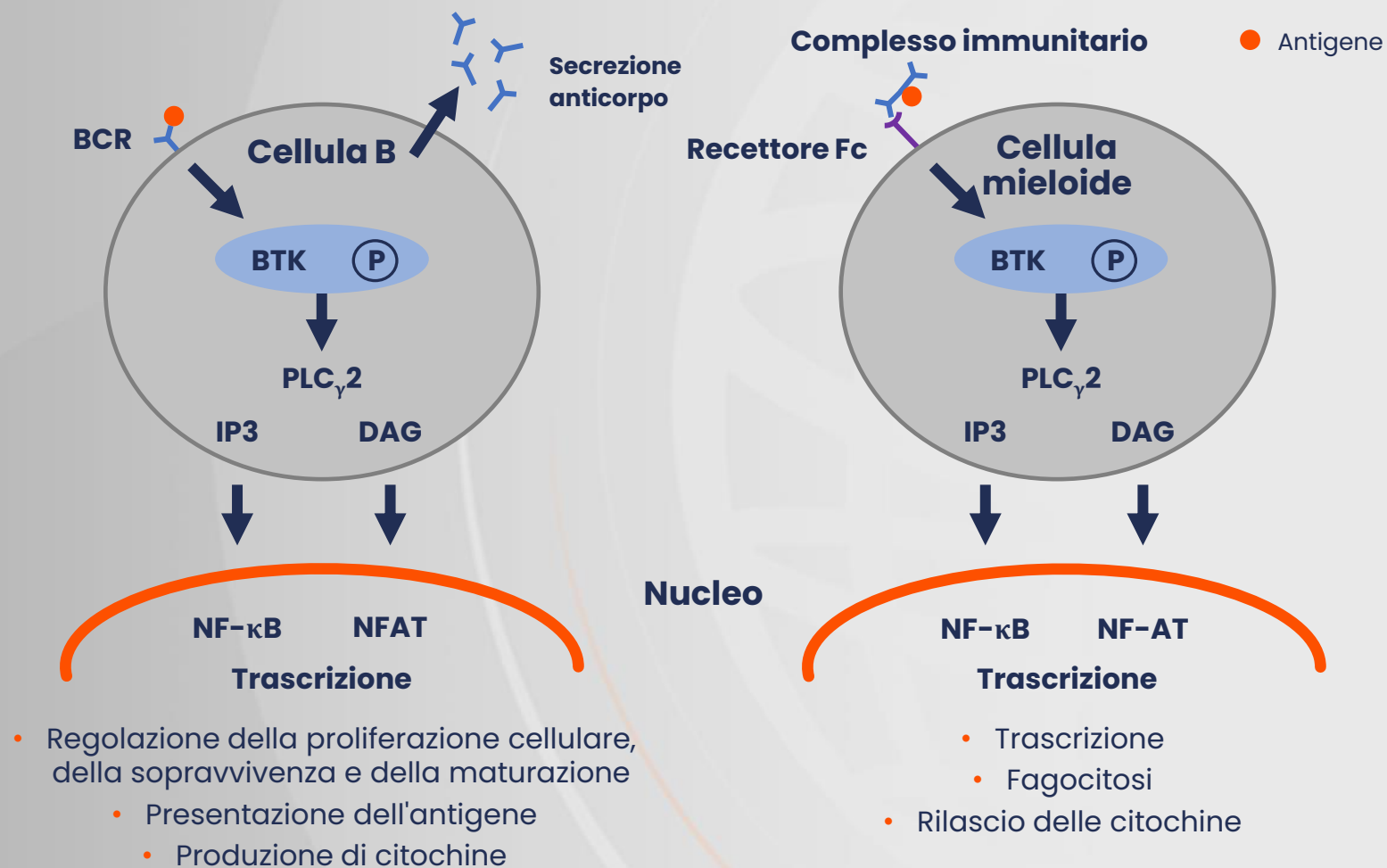


Terapie di deplezione/induzione cellulare^{3,4}

- Cladribina
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Teriflunomide

Un nuovo target terapeutico: la tirosina chinasi di Bruton

Meccanismo di azione delle BTK

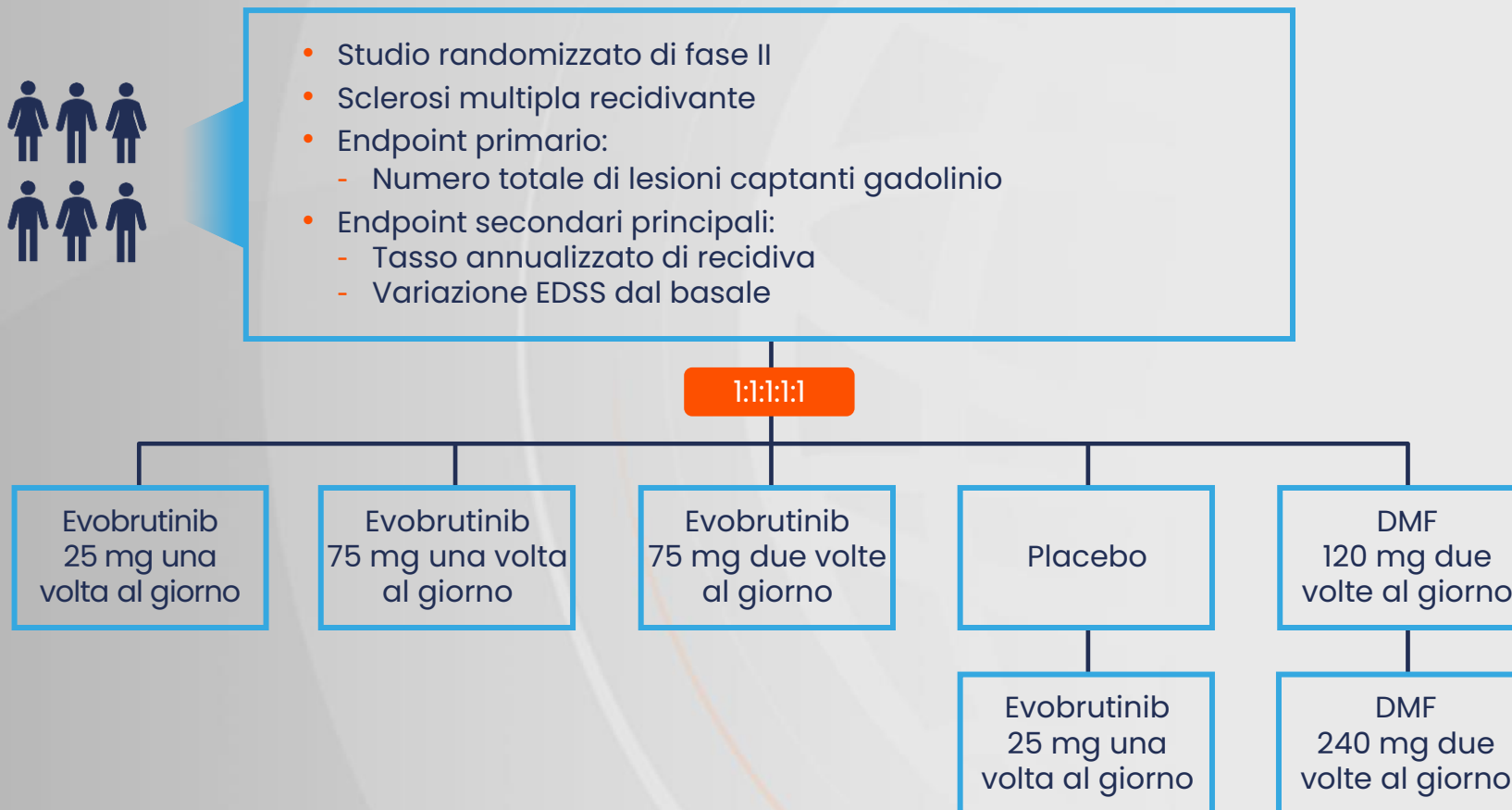


Confronto degli inibitori BTK

BTKi	IC50 ¹	Legame chimico ¹	Selettività ¹
Evobrutininb	37,97	Covalente, irreversibile	Target BTK selettivamente
Tolebrutinib	0,4–0,79	Covalente, irreversibile	Lega 12 di 250 tirosina chinasi a 1 mMol
Orelabrutinib	1,6	Covalente, irreversibile	Solo BTK (>90% inibizione)
Fenebrutinib	2,37	Non covalente, reversibile	Target 2 di 286 chinasi

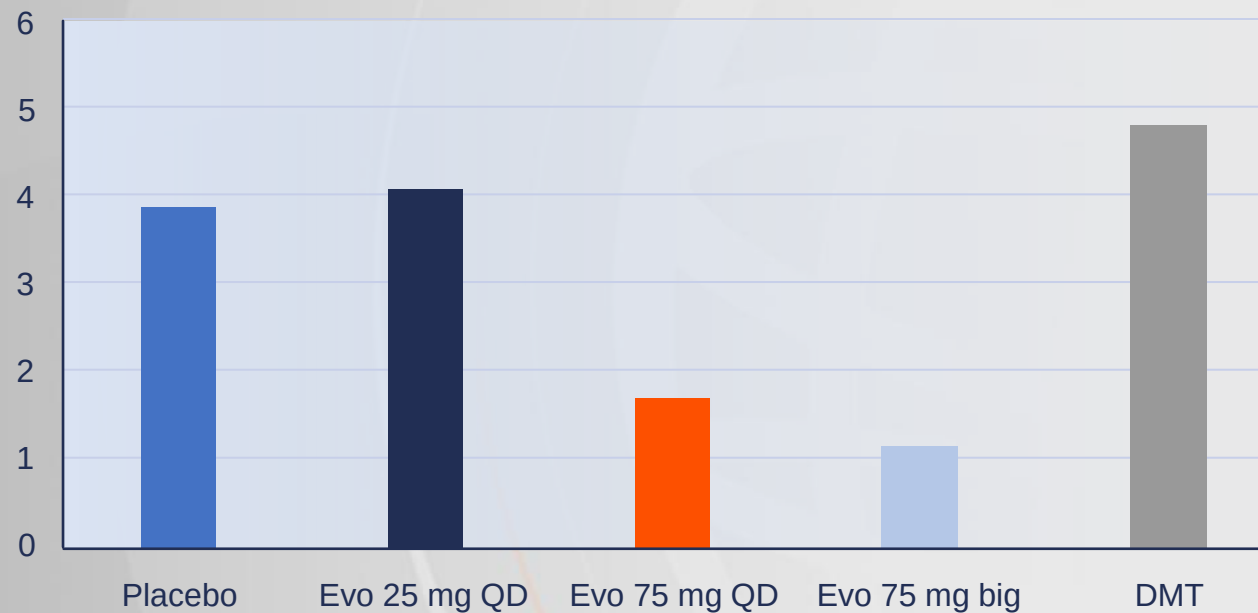
Si ritiene che la penetrazione del SNC vari tra gli inibitori di BTK, ma ciò non è ancora stato confermato nell'uomo²

NCT02975349: evobrutinib



NCT02975349: evobrutinib

Numero totale medio di lesioni captanti gadolinio nelle settimane da 12 a 24



Nessun cambiamento significativo nei gruppi dell'evobrutinib rispetto al placebo per la variazione dell'EDSS e del tasso annualizzato di recidiva

NCT02975349: evobrutinib

Evento avverso	Evo 25 mg QD	Evo 75 mg QD	Evo 75 mg big	DMF
Grado 3/4	2%	13%	15%	13%
Interruzione	6%	11%	13%	4%
Più comune	Nasofaringite	Aumento dell'alanina aminotransferasi	Nasofaringite	Rossore

Sono in corso due studi di fase III ideati in modo identico, evolutionRMS 1 e 2 (NCT04338022² e NCT04338061³) per testare ulteriormente evobrutinib nelle persone con forme recidivanti di SM

big, due volte al giorno; DMF, dimetilfumarato; Evo, evobrutinib; MS, sclerosi multipla; QD, una volta al giorno.

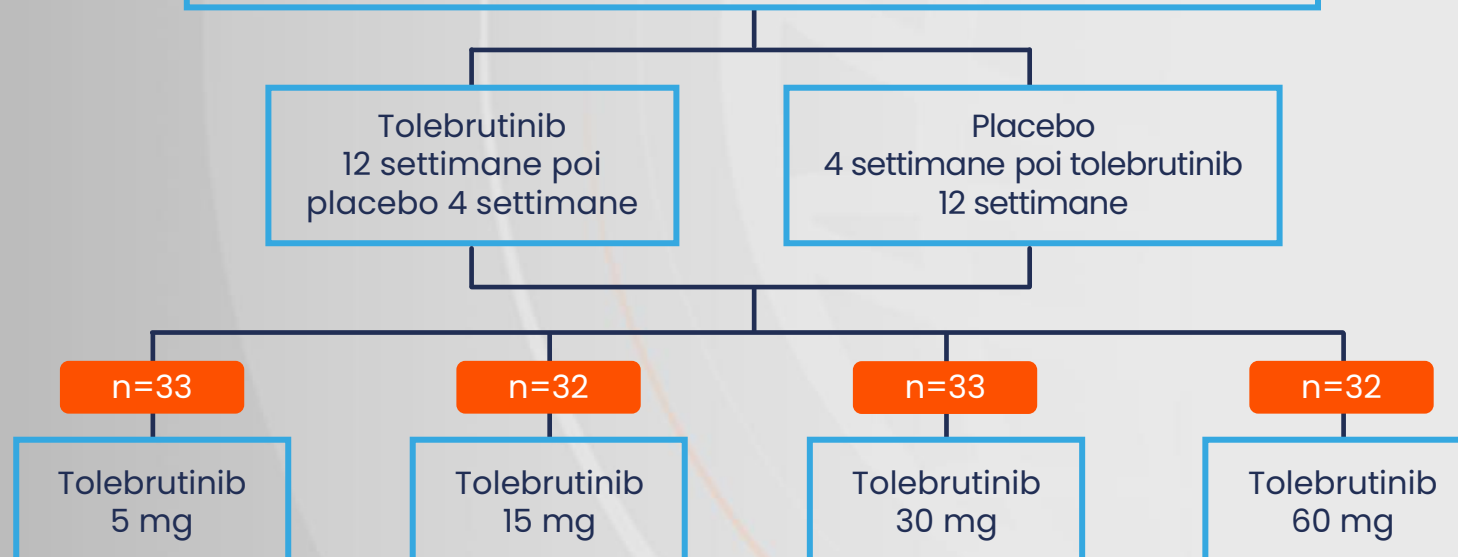
1. Montalban X, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2406–17; 2. NCT04338022. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022> (ultima consultazione 16 dicembre 2022);

3. NCT04338061. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338061> (ultima consultazione 16 dicembre 2022).

NCT03889639: tolebrutinib

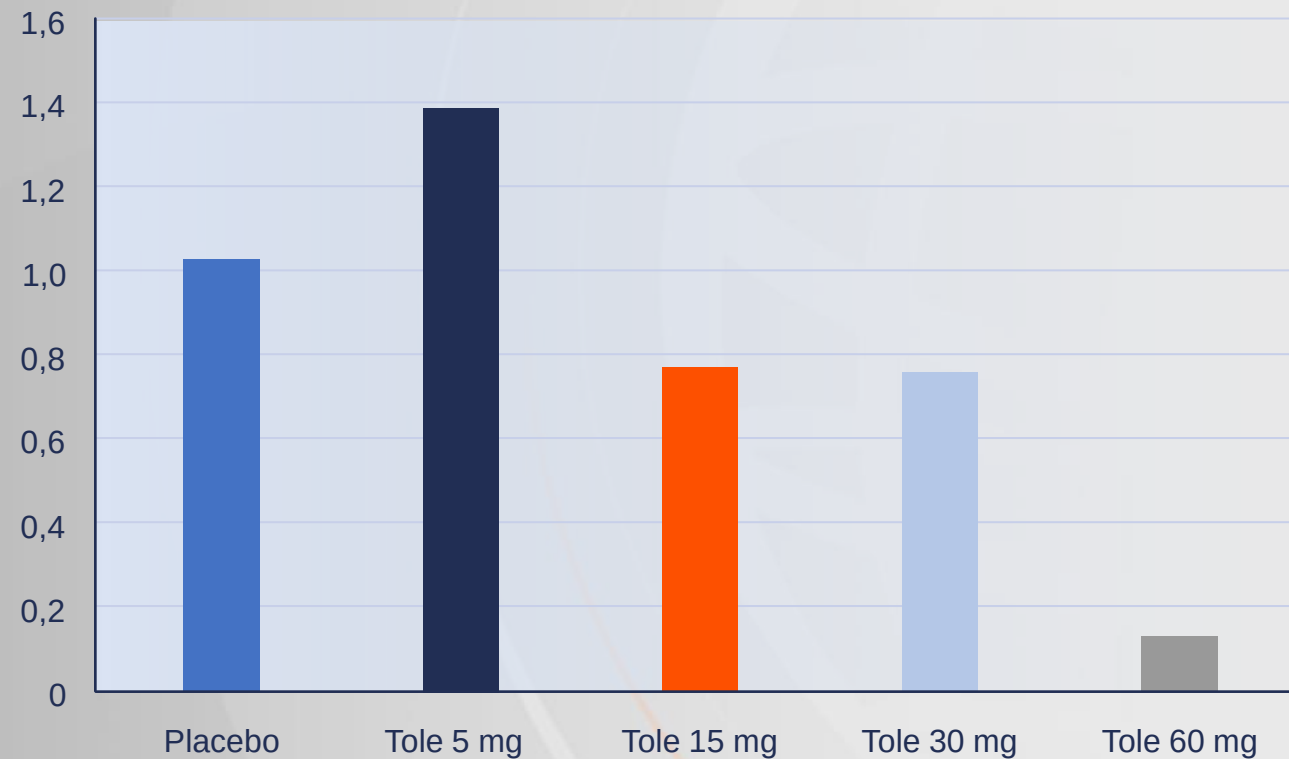


- Randomizzato a 16 settimane, studio di fase IIb
- Sclerosi multipla recidivante
- Endpoint primario:
 - Numero di nuove lesioni captanti gadolinio dopo 12 settimane di tolebrutinib (coorte 1, settimana 12; coorte 2, settimana 16) rispetto al placebo eseguito alla settimana 4 nella coorte 2



NCT03889639: tolebrutinib

Numero totale medio di nuove lesioni che migliorano il gadolinio alla settimana 12



NCT03889639: tolebrutinib

Evento avverso	Tole 5 mg	Tole 15 mg	Tole 30 mg	Tole 60 mg
Grave	0%	0%	0%	3%
Interruzione	0%	0%	0%	0%
Più comune	Infezione del tratto respiratorio superiore ed edema periferico	Emicrania	Lombalgia	Emicrania

Sono in corso due studi di fase III, GEMINI 1 e 2 (NCT044109782 e NCT044109913) per testare il tolebrutinib contro il teriflunomide nelle persone con forme recidivanti di sclerosi multipla

Fenebrutinib

Identificatore ClinicalTrials.gov	Fase	Indicazione	Agenti	Completamento stimato
NCT04586023¹	III	Sclerosi multipla recidivante	Fenebrutinib vs teriflunomide vs placebo	Ottobre 2025
NCT04586010²	III	Sclerosi multipla recidivante	Fenebrutinib vs teriflunomide vs placebo	Dicembre 2025
NCT04544449³	III	Sclerosi multipla progressiva primaria	Fenebrutinib vs ocrelizumab vs placebo	Gennaio 2026

1. NCT04586023. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04586023> (ultima consultazione 16 dicembre 2022);

2. NCT04586010. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586010> (ultima consultazione 16 dicembre 2022);

3. NCT04544449. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544449> (ultima consultazione 16 dicembre 2022).

Altri inibitori BTK

Identificatore ClinicalTrials.gov	Fase	Indicazione	Agenti	Completamento stimato
NCT05147220¹	III	Sclerosi multipla recidivante	Remibrutinib vs teriflunomide	Ottobre 2025
NCT05156281²	III	Sclerosi multipla recidivante	Remibrutinib vs teriflunomide	Ottobre 2025
NCT04711148³	II	Sclerosi multipla recidivante-remittente	Orelabrutinib vs placebo	Luglio 2023

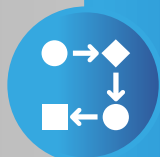
BTK, tirosina chinasi di Bruton.

1. NCT05147220. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05147220> (ultima consultazione 5 gennaio 2022);

2. NCT05156281. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05156281> (ultima consultazione 5 gennaio 2022);

3. NCT04711148. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04711148> (ultima consultazione 5 gennaio 2022).

Conclusioni



Attraverso la segnalazione a valle, il BTK regola l'espressione di diversi geni che sono fondamentali per la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule B, e l'espressione di chemochine e citochine¹



Evobrutinib e tolebrutinib:

- I risultati di fase II^{2,3} e gli studi di fase III sono in corso⁴⁻⁷

Fenebrutinib, relabrutinib, remibrutinib e orelabrutinib:

- Gli studi di fase II e III sono in corso⁸⁻¹³



I possibili vantaggi degli inibitori di piccole molecole BTK rispetto alle terapie esistenti includono la possibilità di attraversare la barriera emato-encefalica per colpire sia il sistema immunitario adattivo sia quello innato (microglia).