

Compreender a fisiopatologia da esclerose múltipla e o desenvolvimento de novas terapias



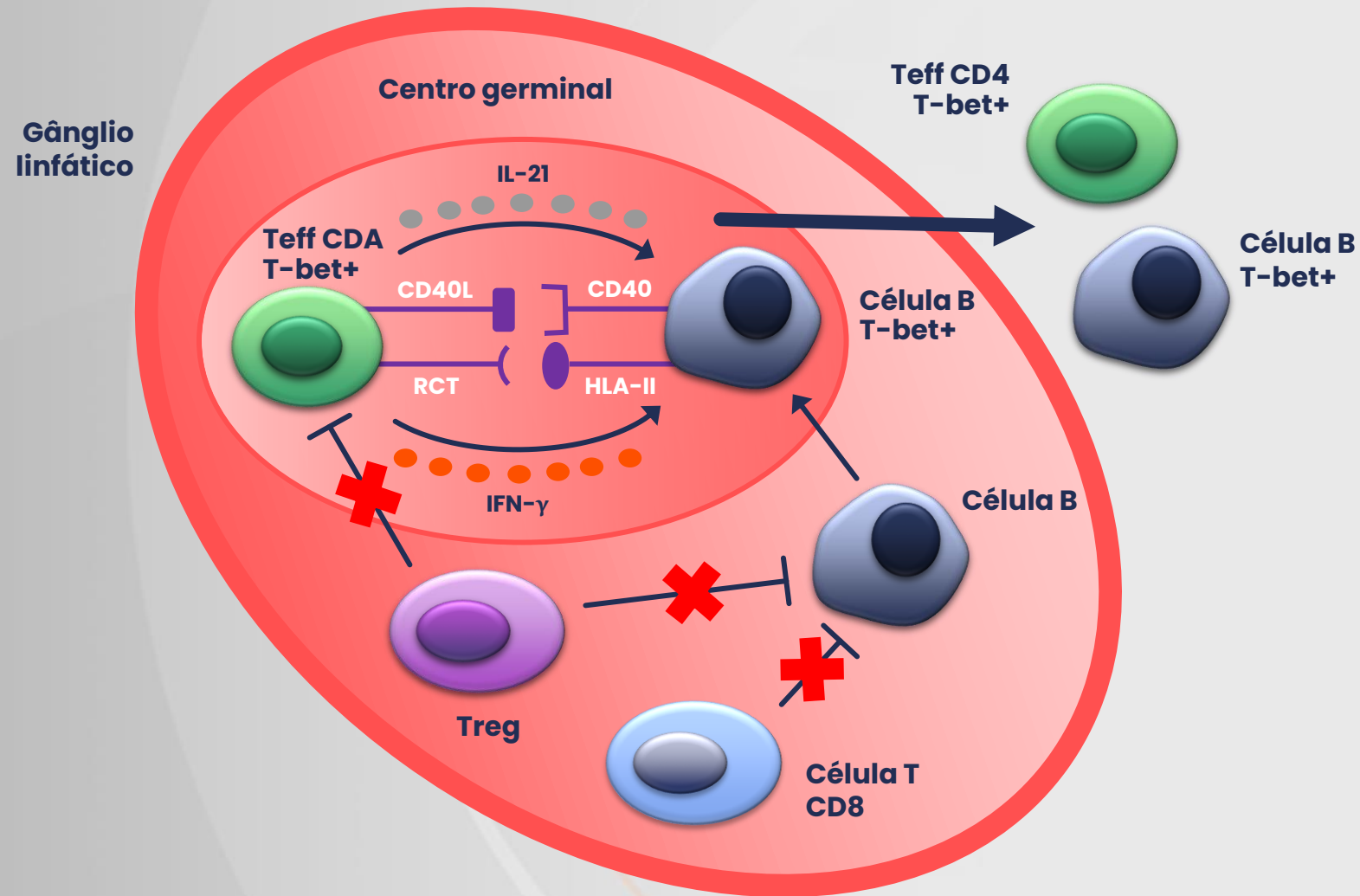
Prof. Tobias Derfuss
Departamento de Neurologia
Hospital Universitário de Basileia
Suíça

Renúncia de responsabilidade

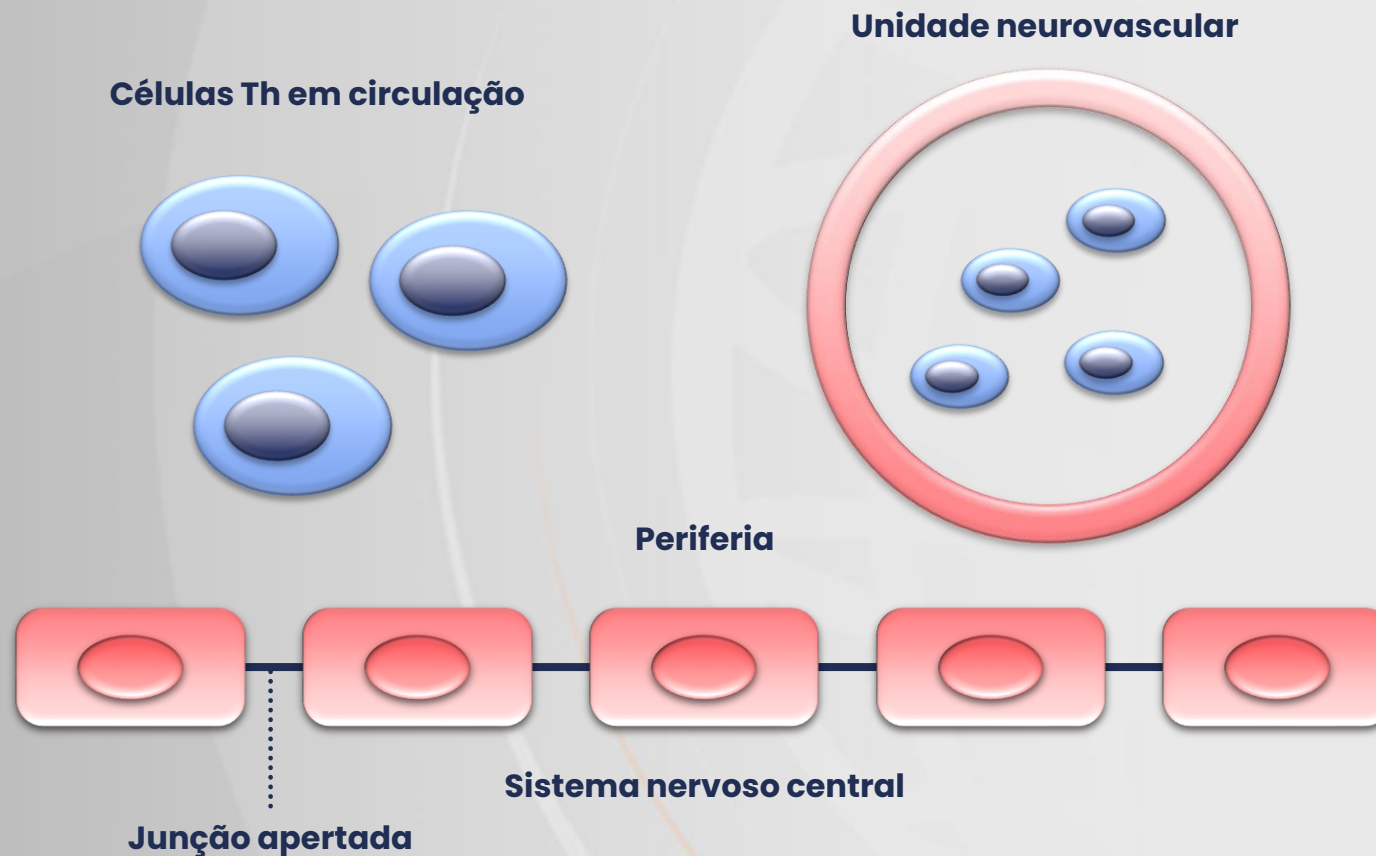
- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

O papel das células imunitárias na patogénese da esclerose múltipla

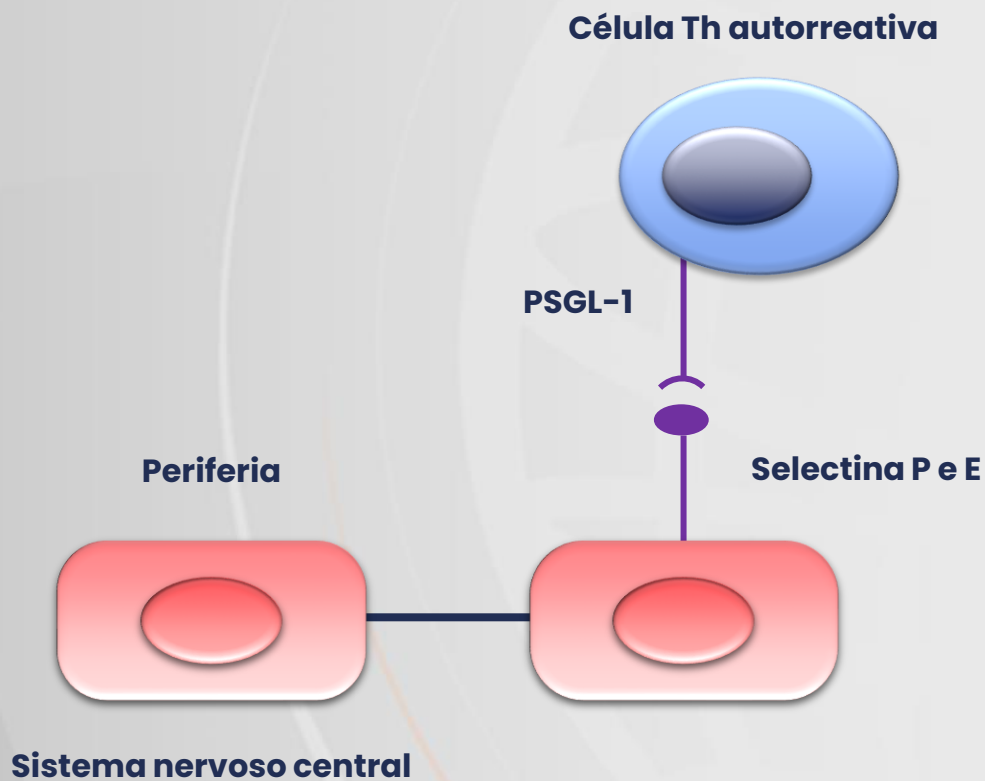
Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: células B e T



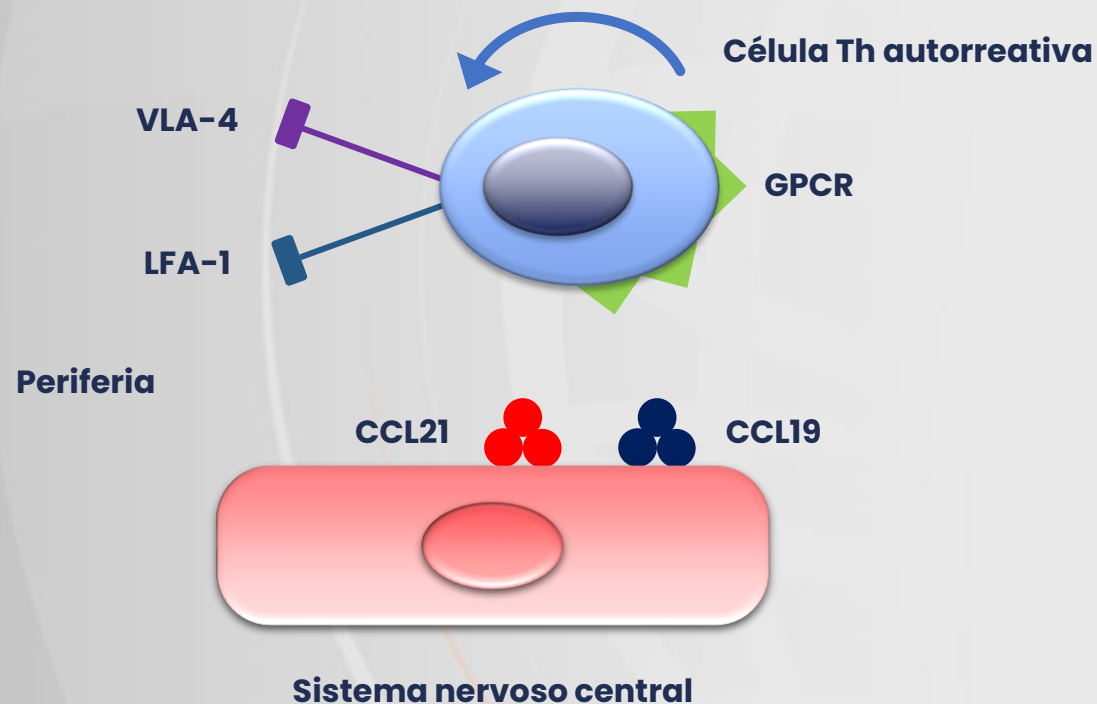
Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: perturbação da barreira hematoencefálica



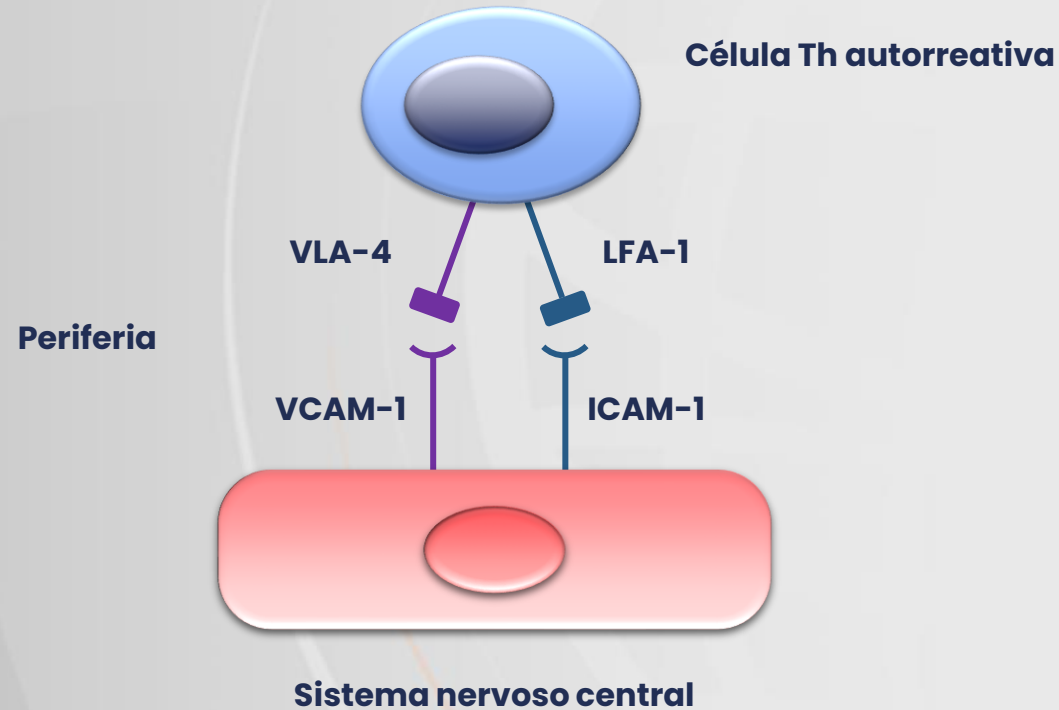
Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: perturbação da barreira hematoencefálica – captura (tethering)



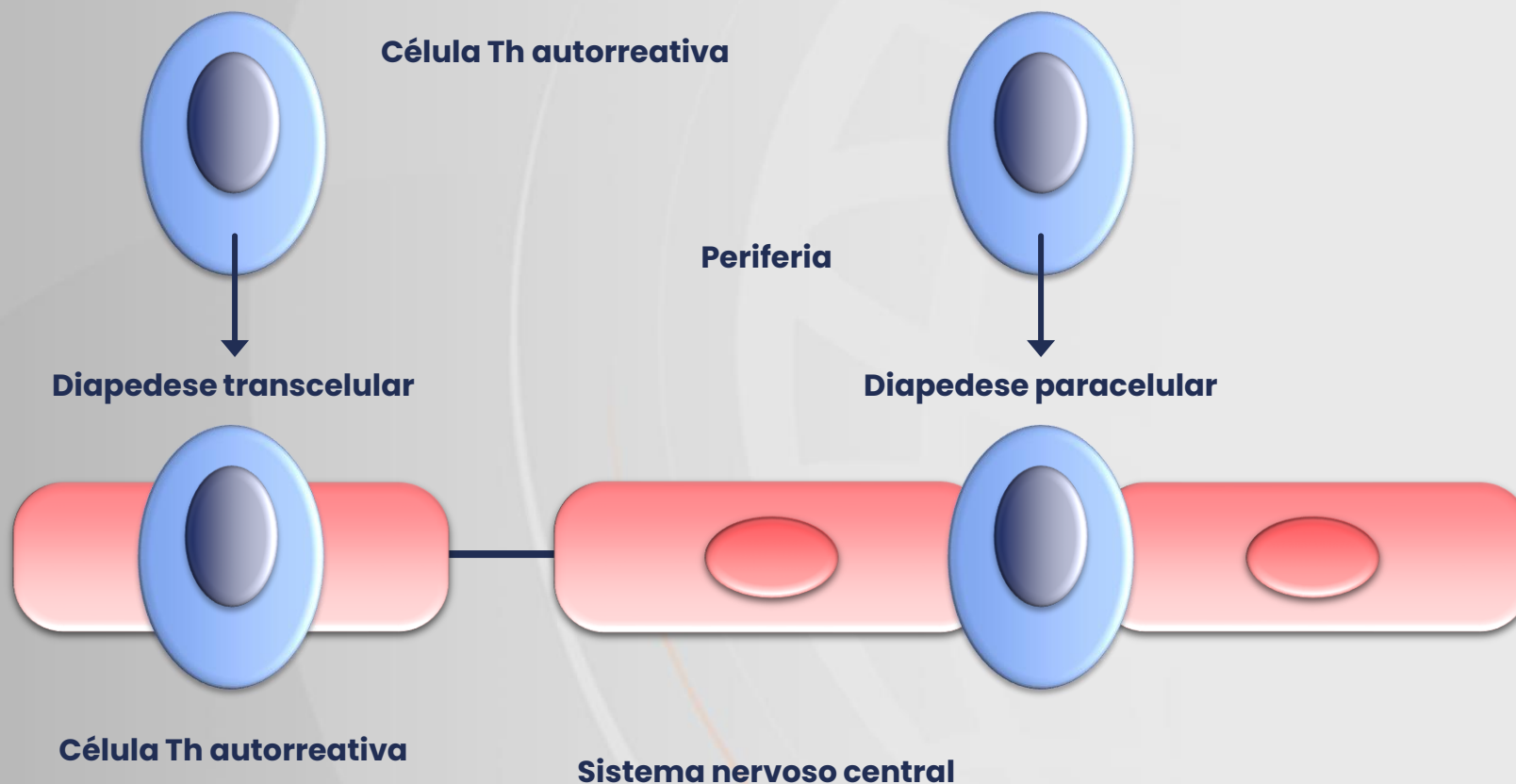
Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: perturbação da barreira hematoencefálica – rolamento (rolling)



Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: perturbação da barreira hematoencefálica – adesão (adhesion)



Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: perturbação da barreira hematoencefálica – transmigração (transversing)

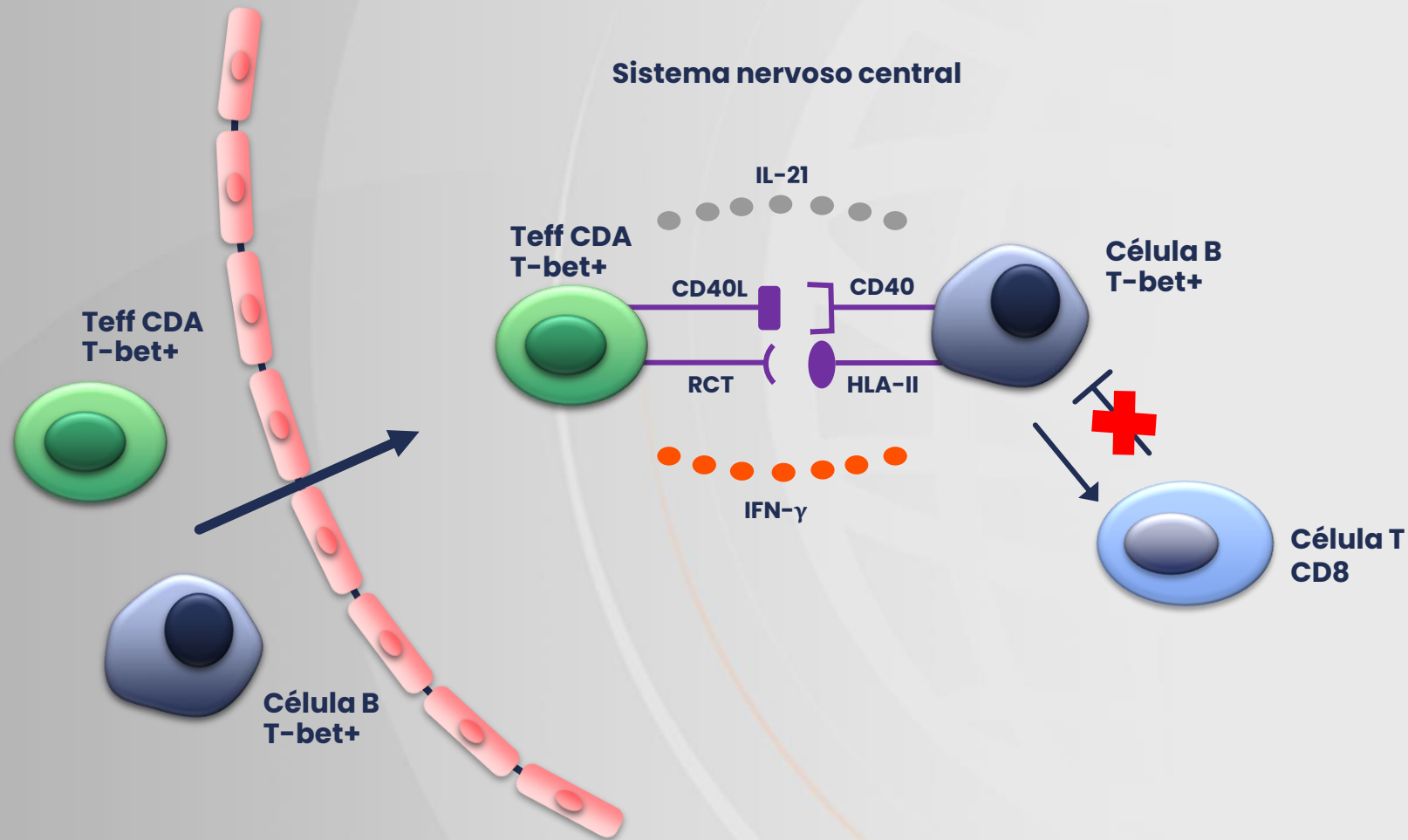


Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: uma função para as células endoteliais microvasculares cerebrais?

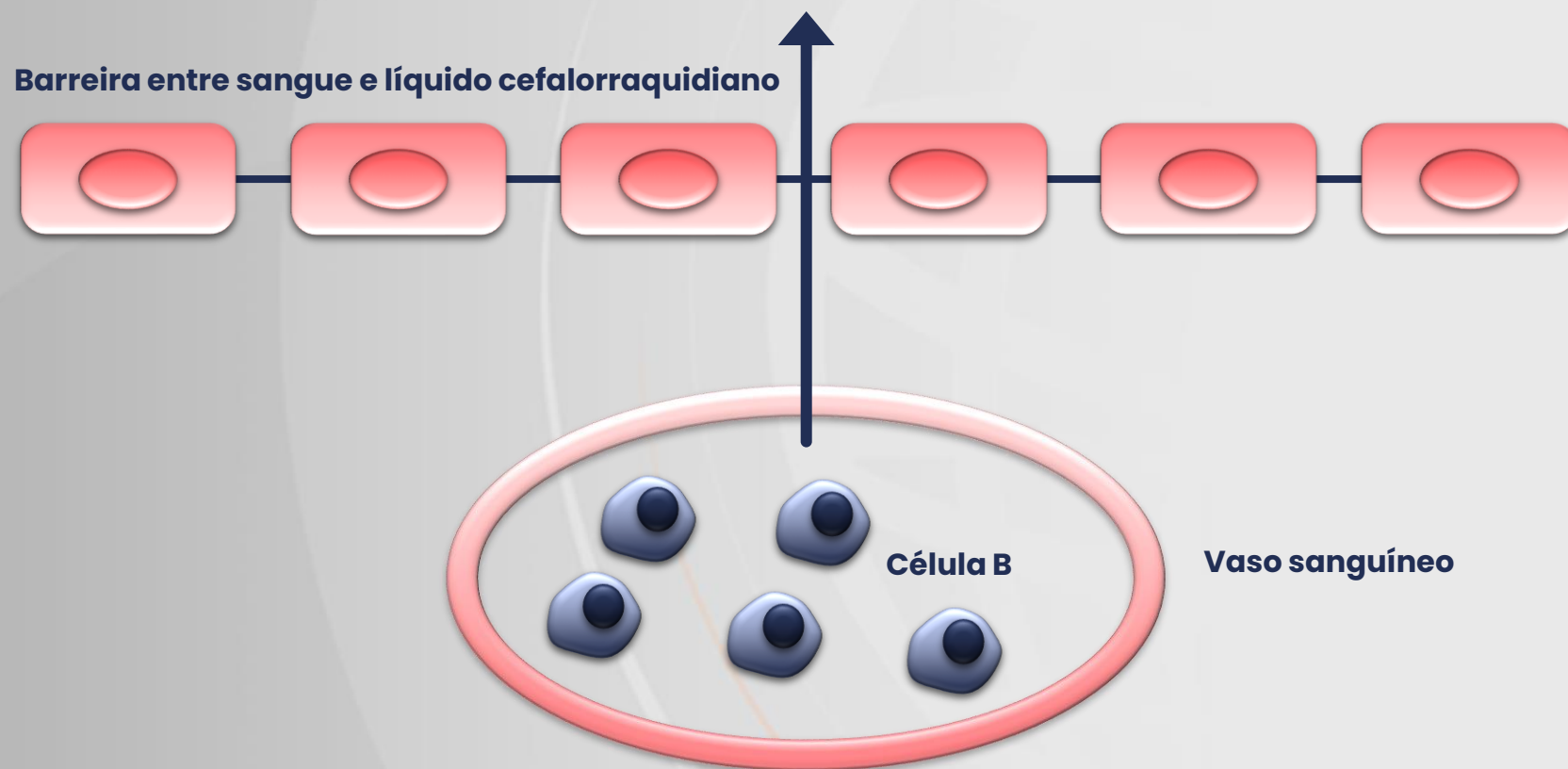
Um *modelo in vitro* da barreira hematoencefálica que utiliza células de doentes com EM mostrou comprometimento da integridade juncional, das propriedades da barreira e da atividade da bomba de efluxo

Além disso, as células do modelo tinham um fenótipo inflamatório com maior expressão da molécula de adesão e interações das células imunitárias

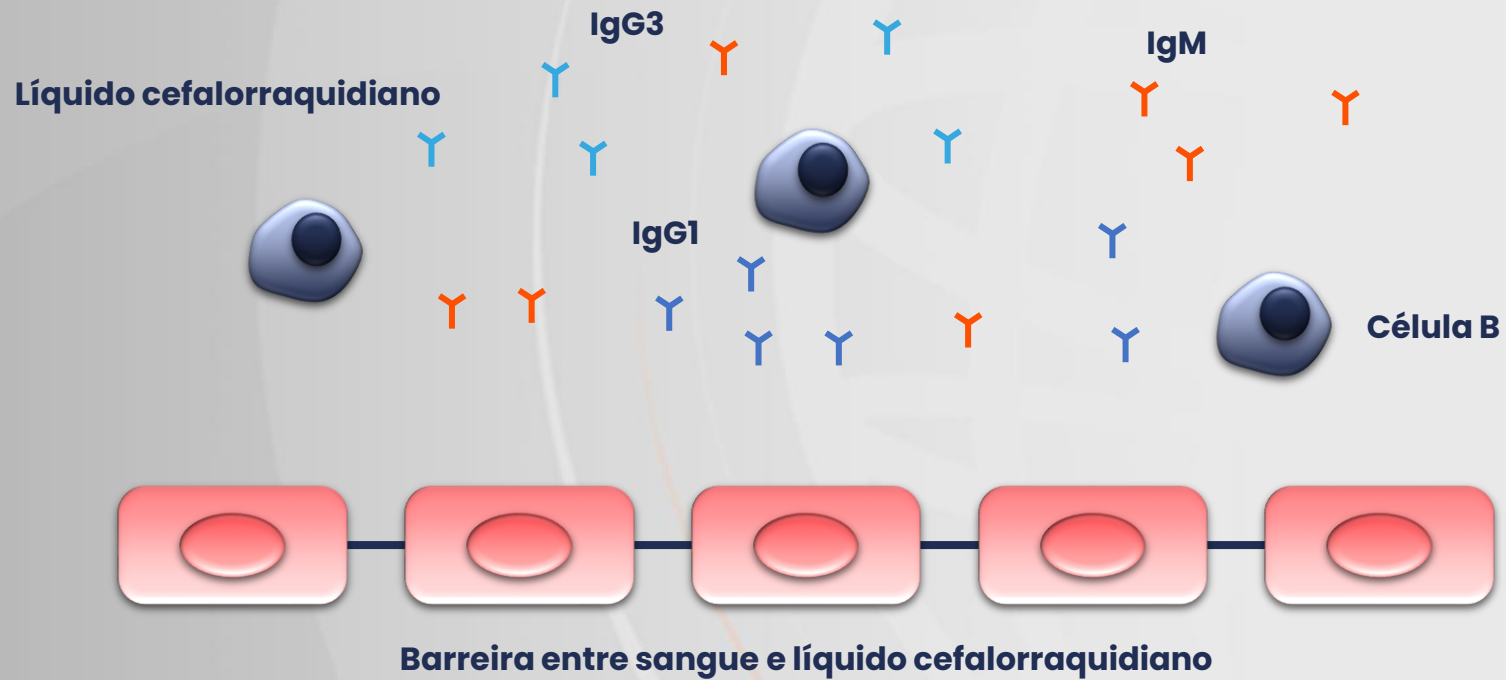
Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: infiltração do sistema nervoso central



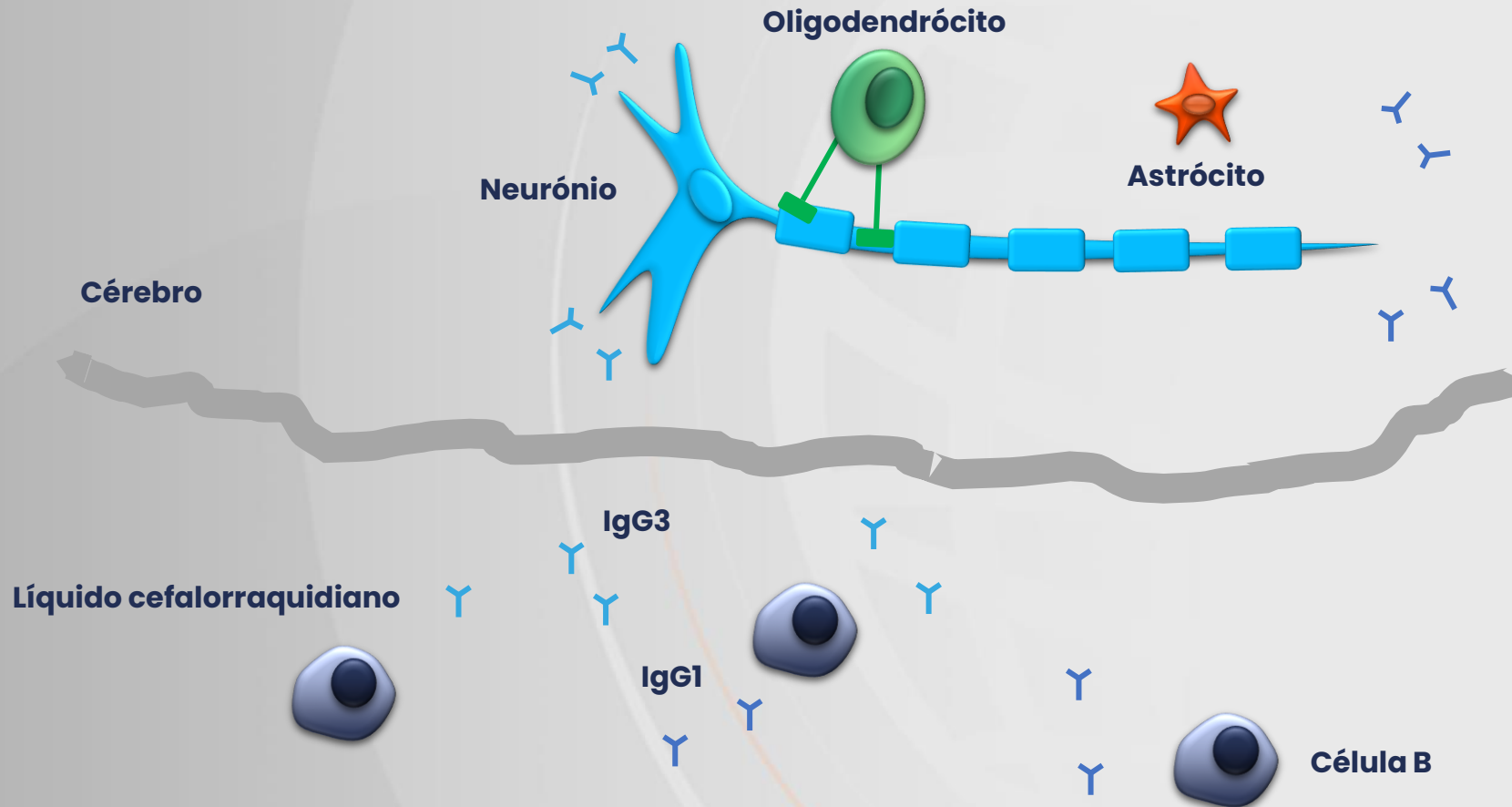
Esclerose múltipla mediada por anticorpos: migração através da barreira hematoencefálica



Esclerose múltipla mediada por anticorpos: produção de anticorpos

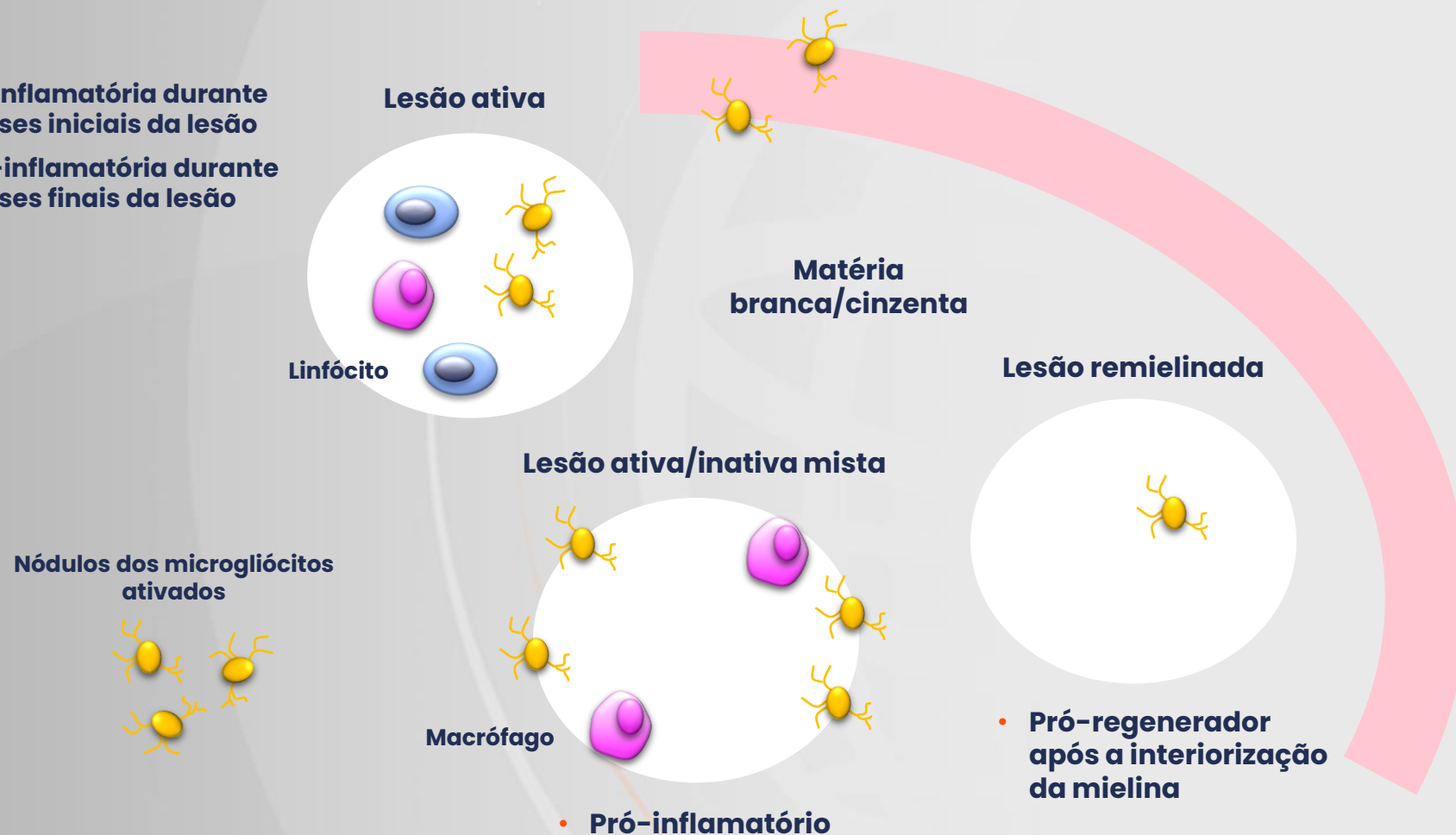


Esclerose múltipla mediada por anticorpos

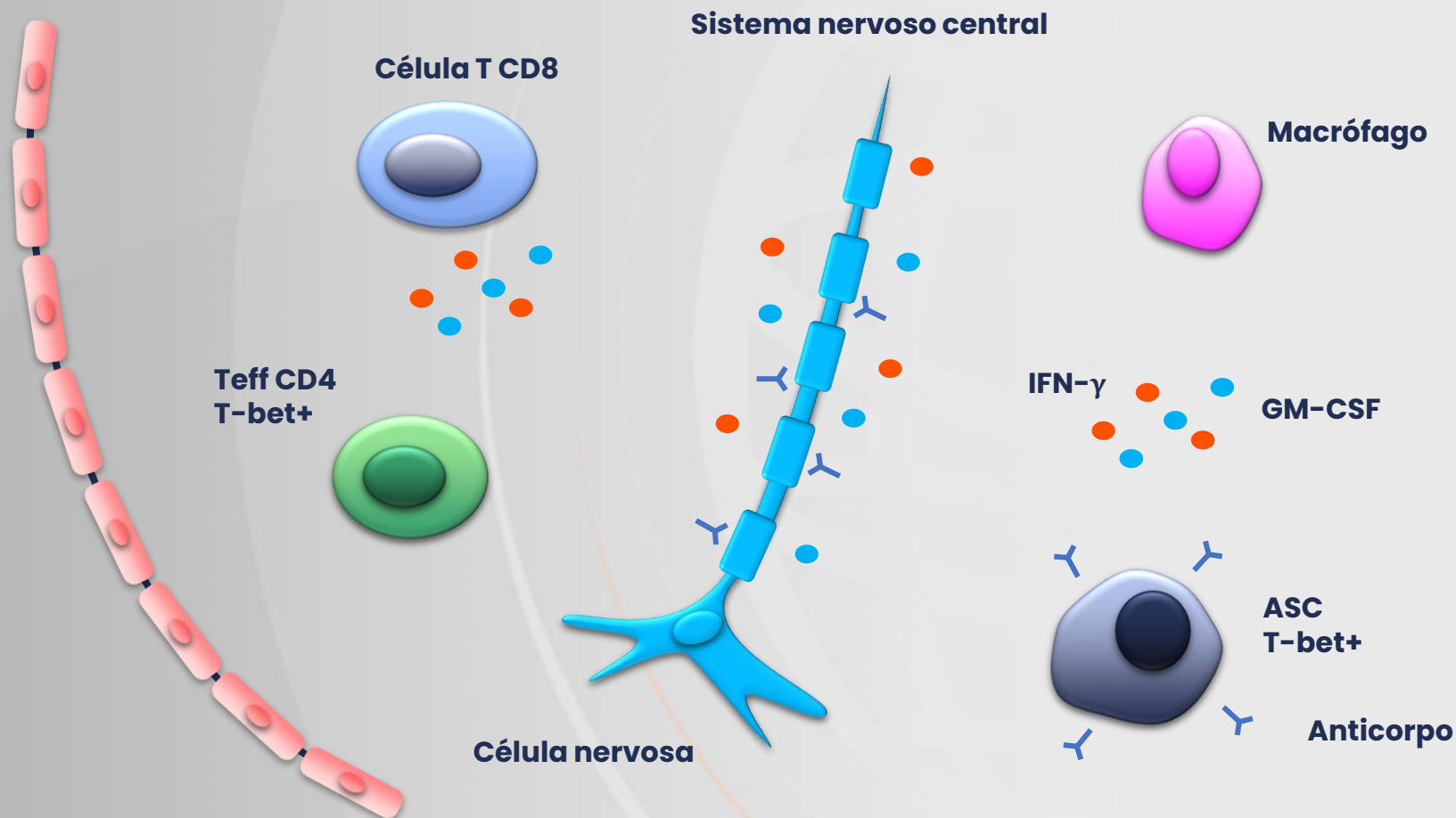


Função dos microgliócitos na patologia da esclerose múltipla

- Pró-inflamatória durante as fases iniciais da lesão
- Anti-inflamatória durante as fases finais da lesão



Principais passos patogénicos na esclerose múltipla: produção de citocinas inflamatórias e anticorpos



Conclusões



As células B periféricas podem escapar dos pontos de verificação de tolerância para ativar/reactivar as células T e romper a barreira hematoencefálica¹



A disfunção da BHE é considerada um passo essencial na iniciação e na manutenção do ataque imunitário contra o SNC²



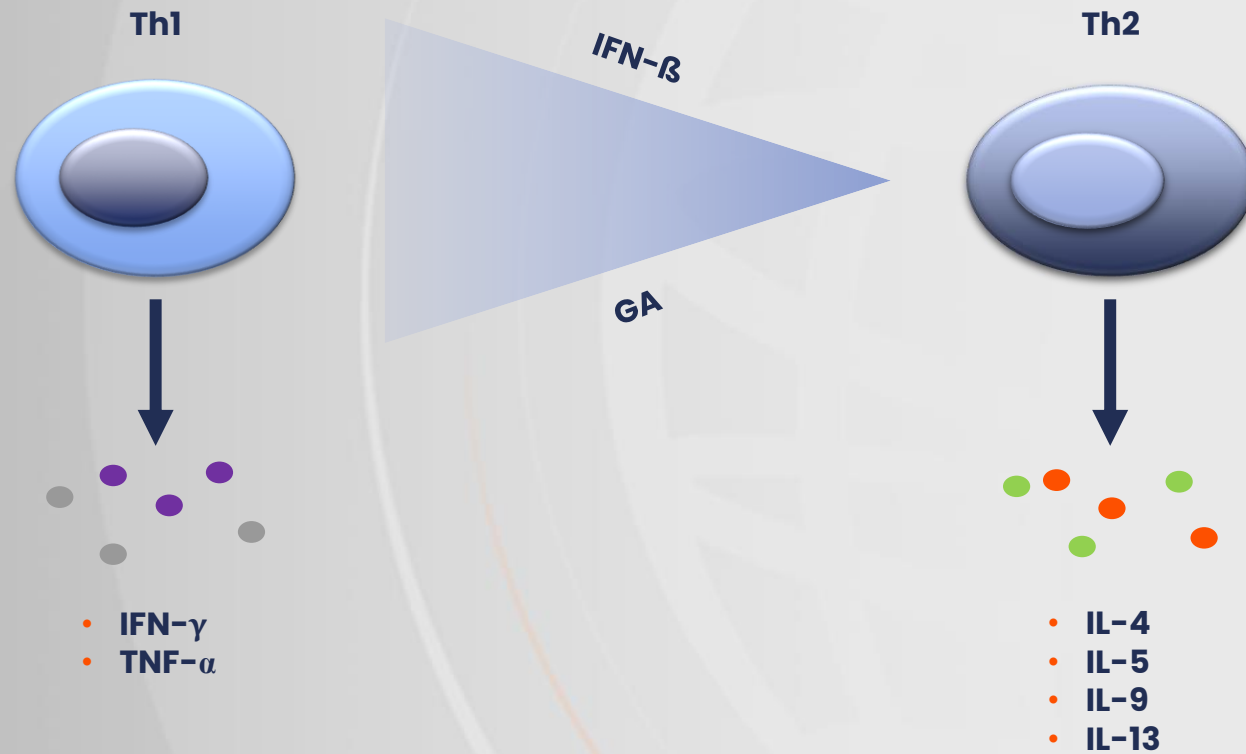
Os microgliócitos estão presentes em todas as fases da formação da lesão como um motor da inflamação, mas também desempenham funções importantes na remielinização e na limitação das respostas inflamatórias³



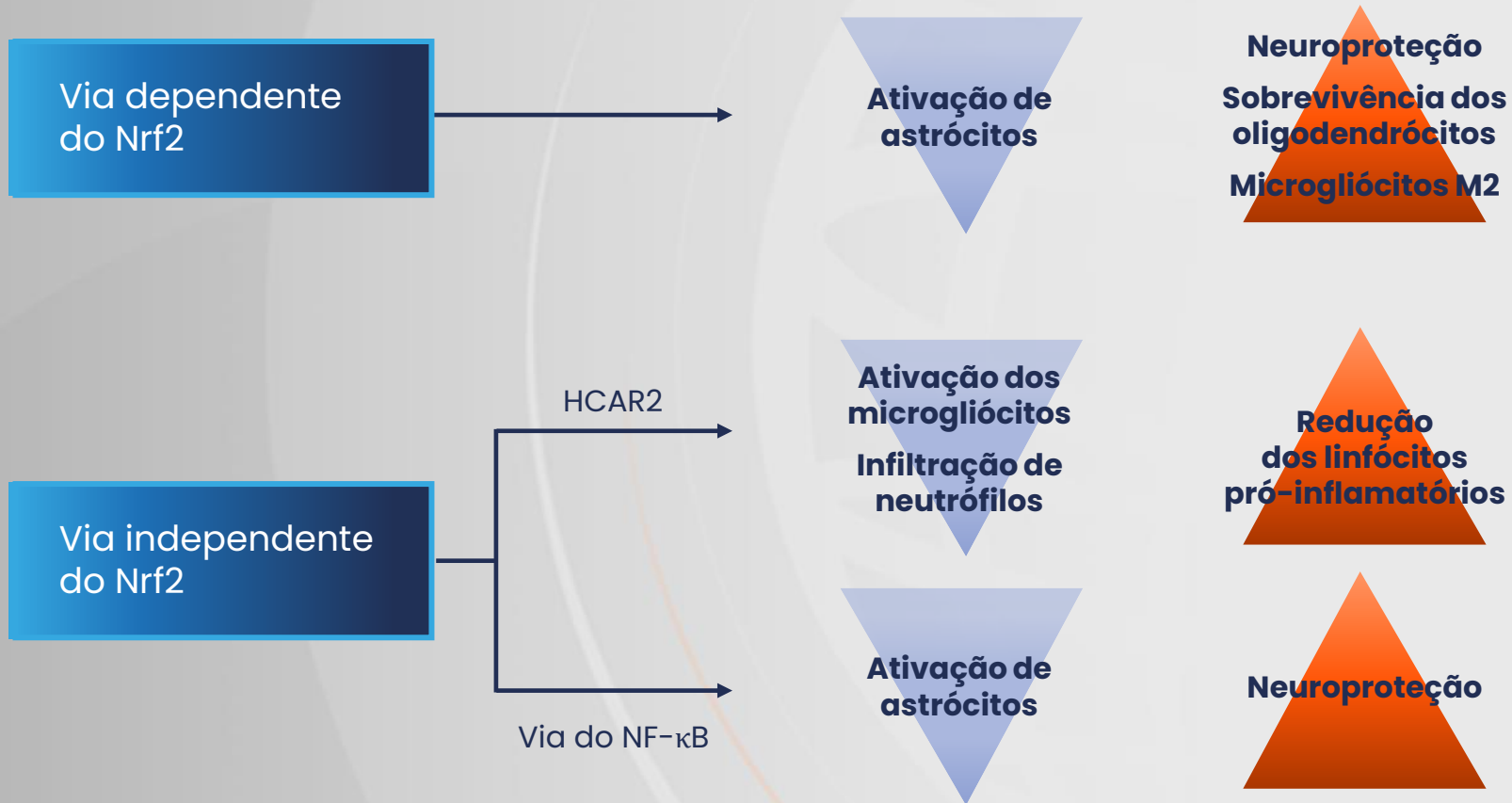
Os anticorpos exercem efeitos primários e patogênicos no desenvolvimento da esclerose múltipla⁴

Mecanismos patogénicos como alvos terapêuticos

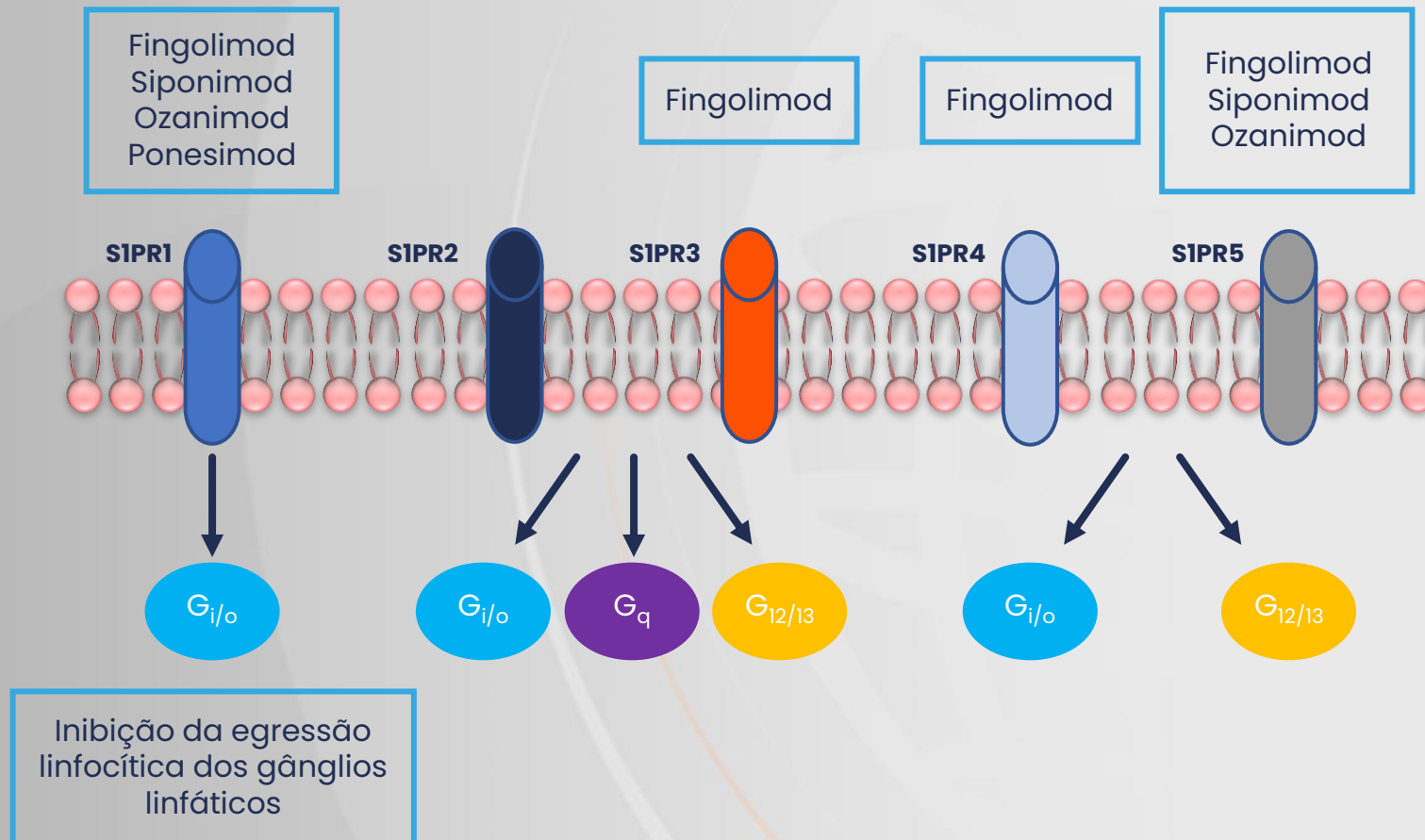
Moduladores dos mediadores inflamatórios: IFN- β e acetato de glatirâmero



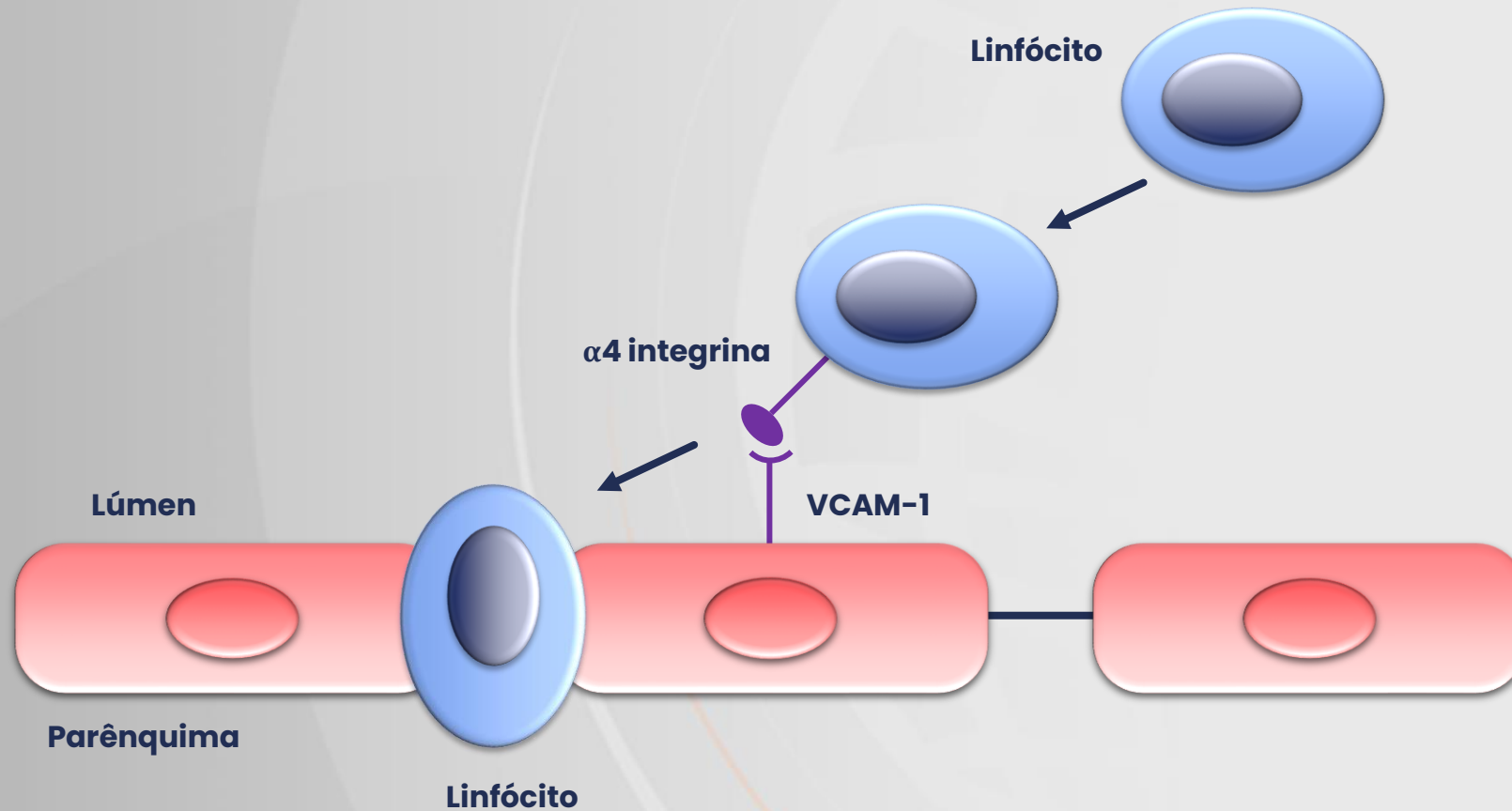
Moduladores dos mediadores inflamatórios: fumarato de dimetilo



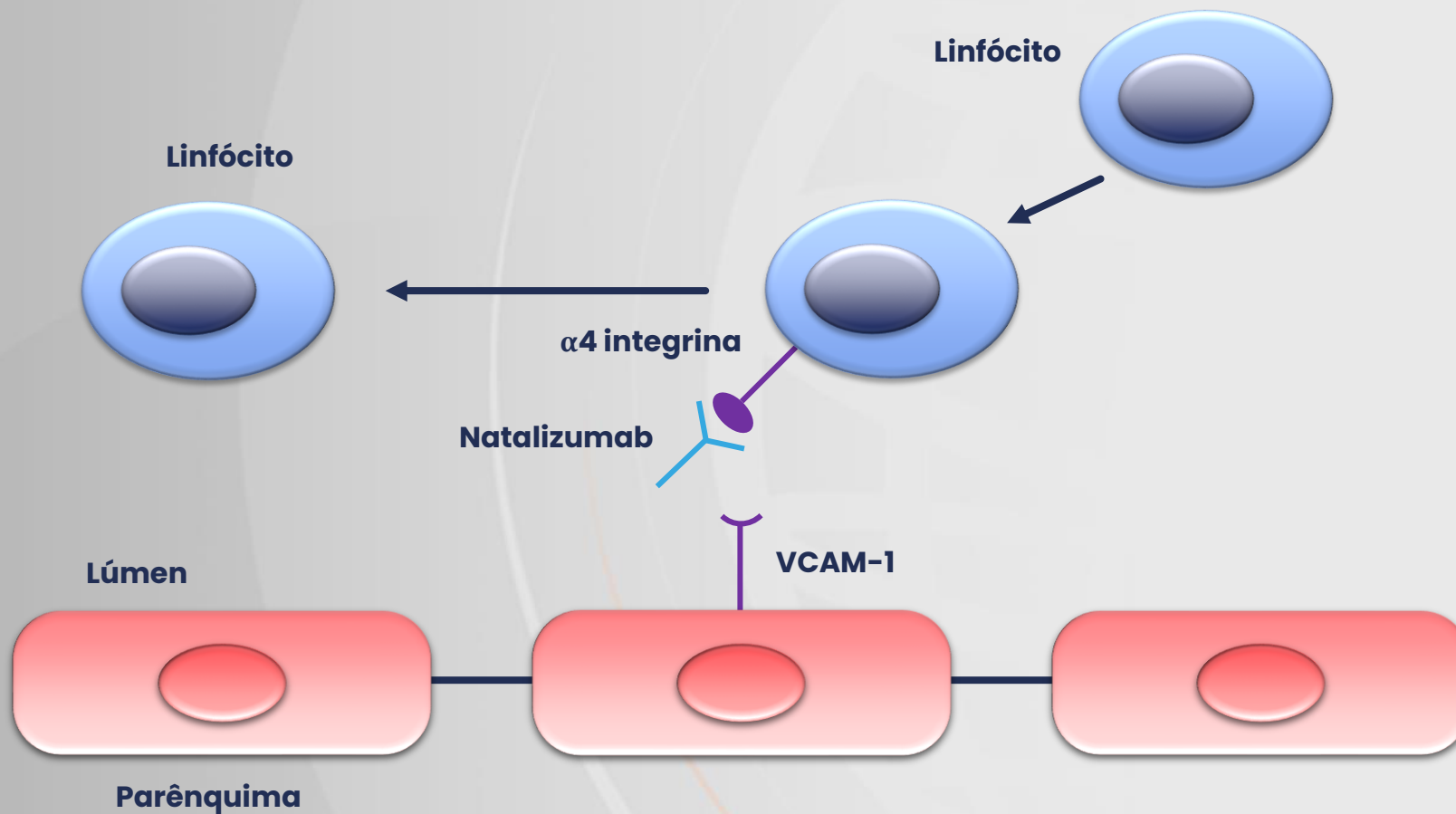
Inibidores da migração de células imunitárias: moduladores dos recetores S1P



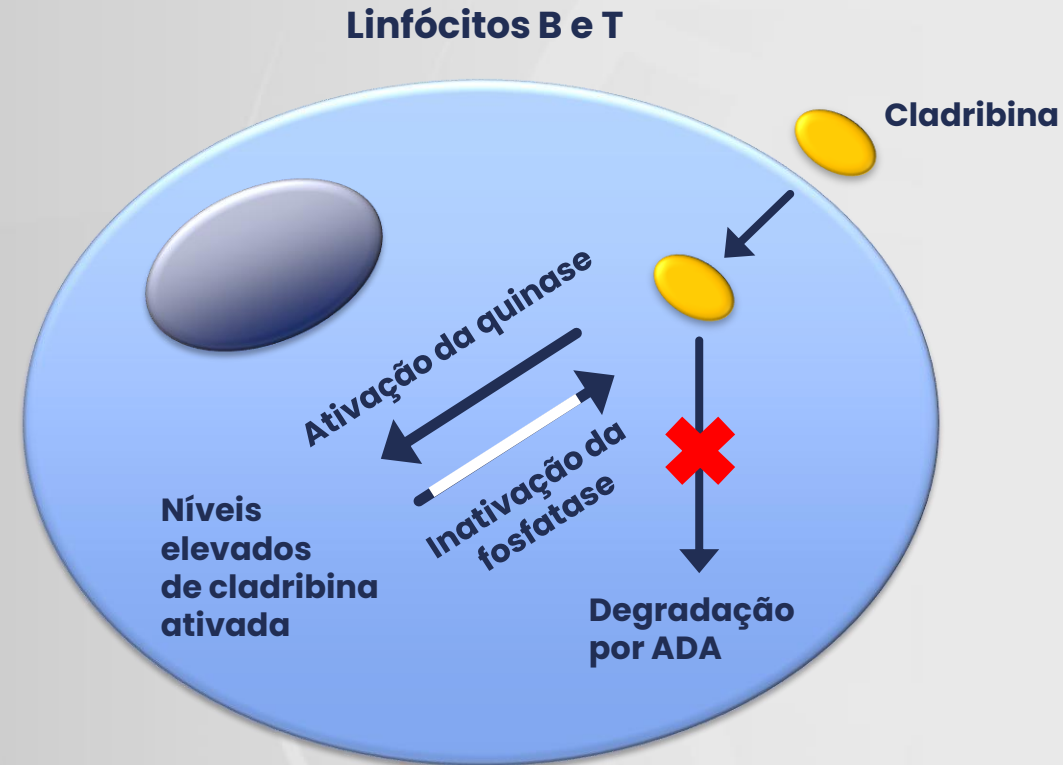
Inibidores da migração das células imunitárias: natalizumab



Inibidores da migração das células imunitárias: natalizumab



Terapias de empobrecimento/indução das células: cladribina



Alta proporção de quinase para fosfatase

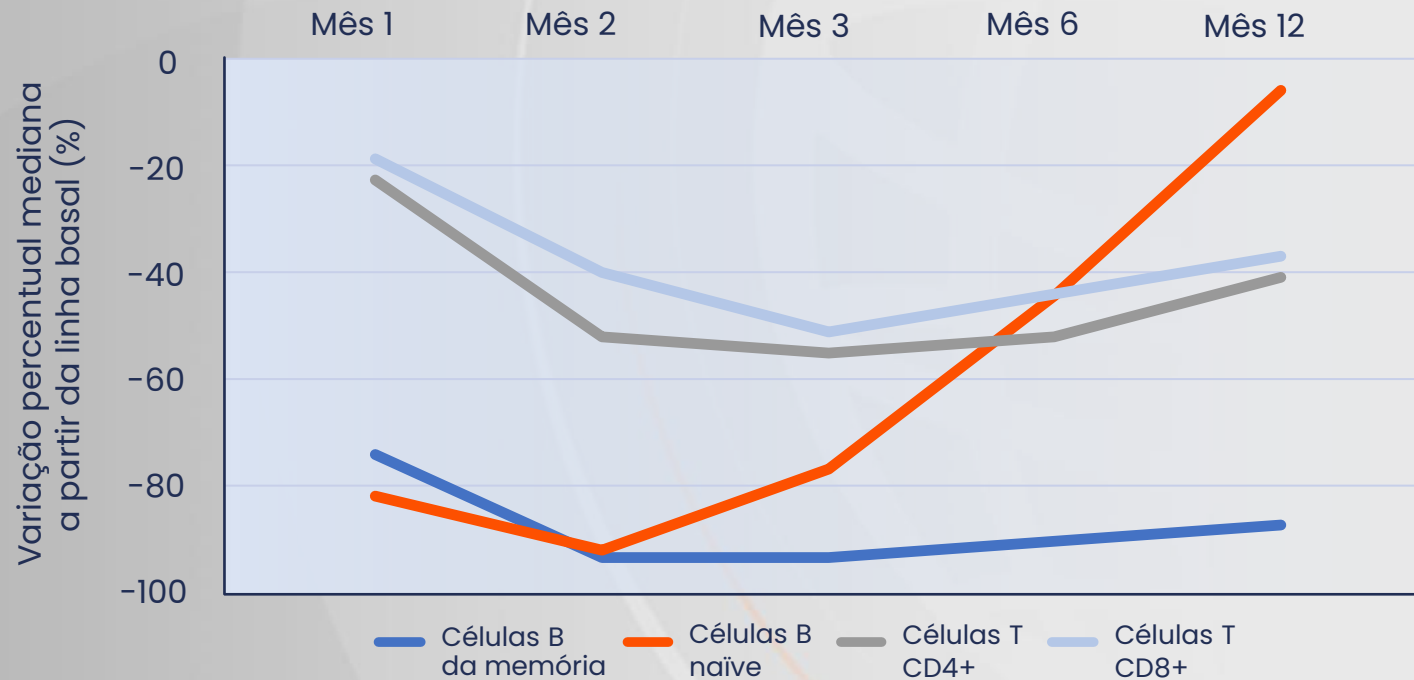
Terapias de empobrecimento/indução das células: cladribina



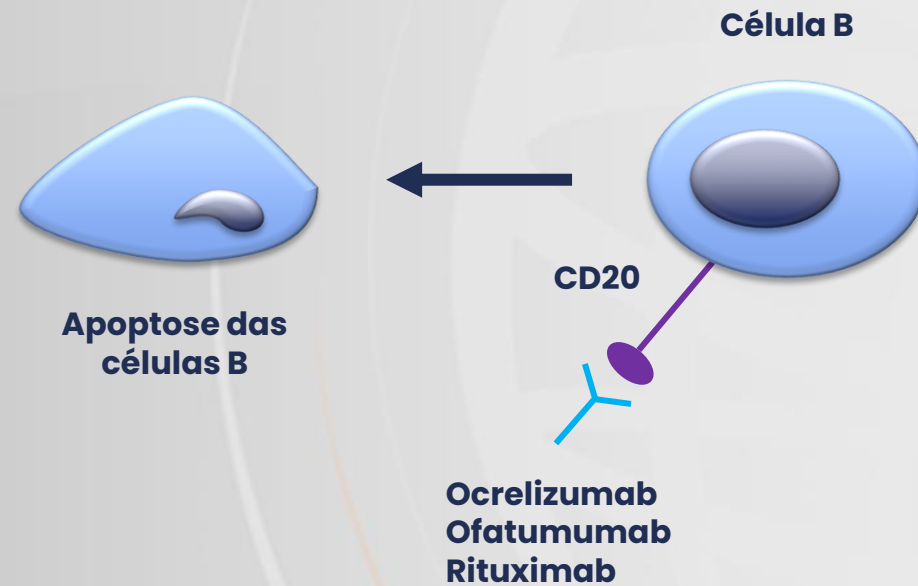
Baixa proporção de quinase para fosfatase

Terapias de empobrecimento/indução das células: cladribina

O subestudo MAGNIFY-MS investigou os subtipos de células e os níveis de imunoglobulina em doentes com esclerose múltipla recidivante altamente ativa



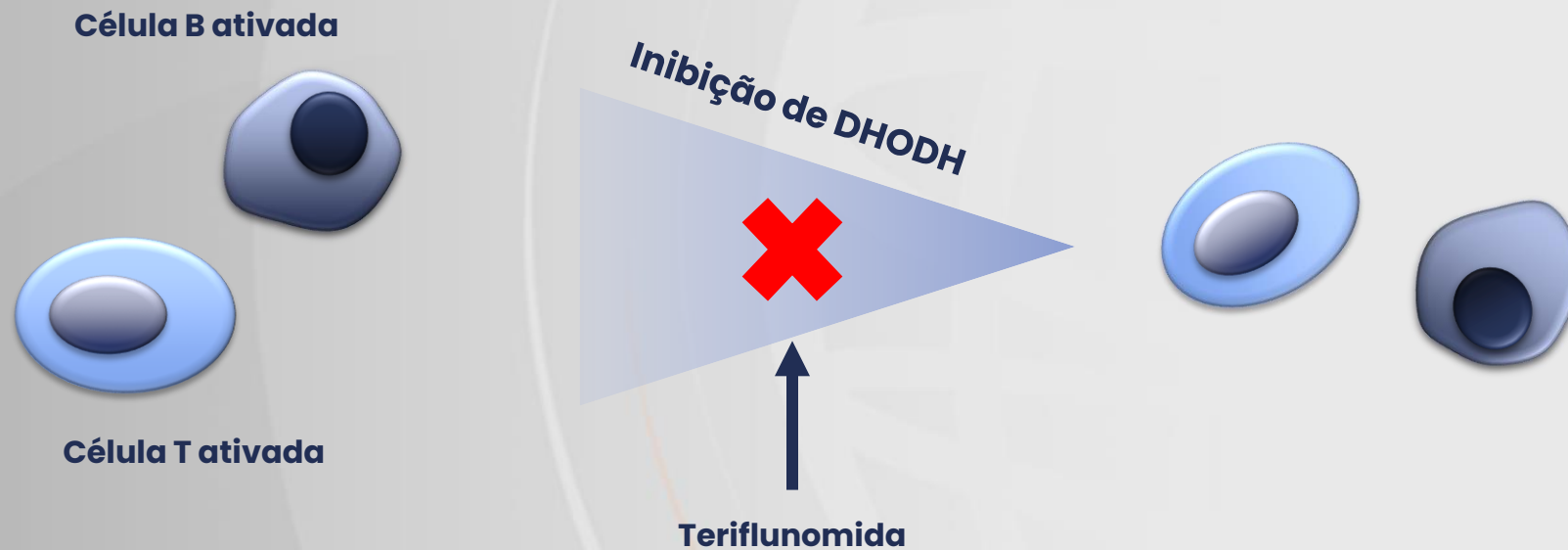
Terapias de empobrecimento/indução das células: anticorpos monoclonais anti-CD20



Fármaco antiproliferativo: teriflunomida



Terapias de empobrecimento/indução das células: teriflunomida



Conclusões



Moduladores das células Th1/2¹

- IFN- β
- Acetato de glatirâmero
- Fumarato de dimetilo



Inibidores da migração das células imunitárias²

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponesimod
- Natalizumab

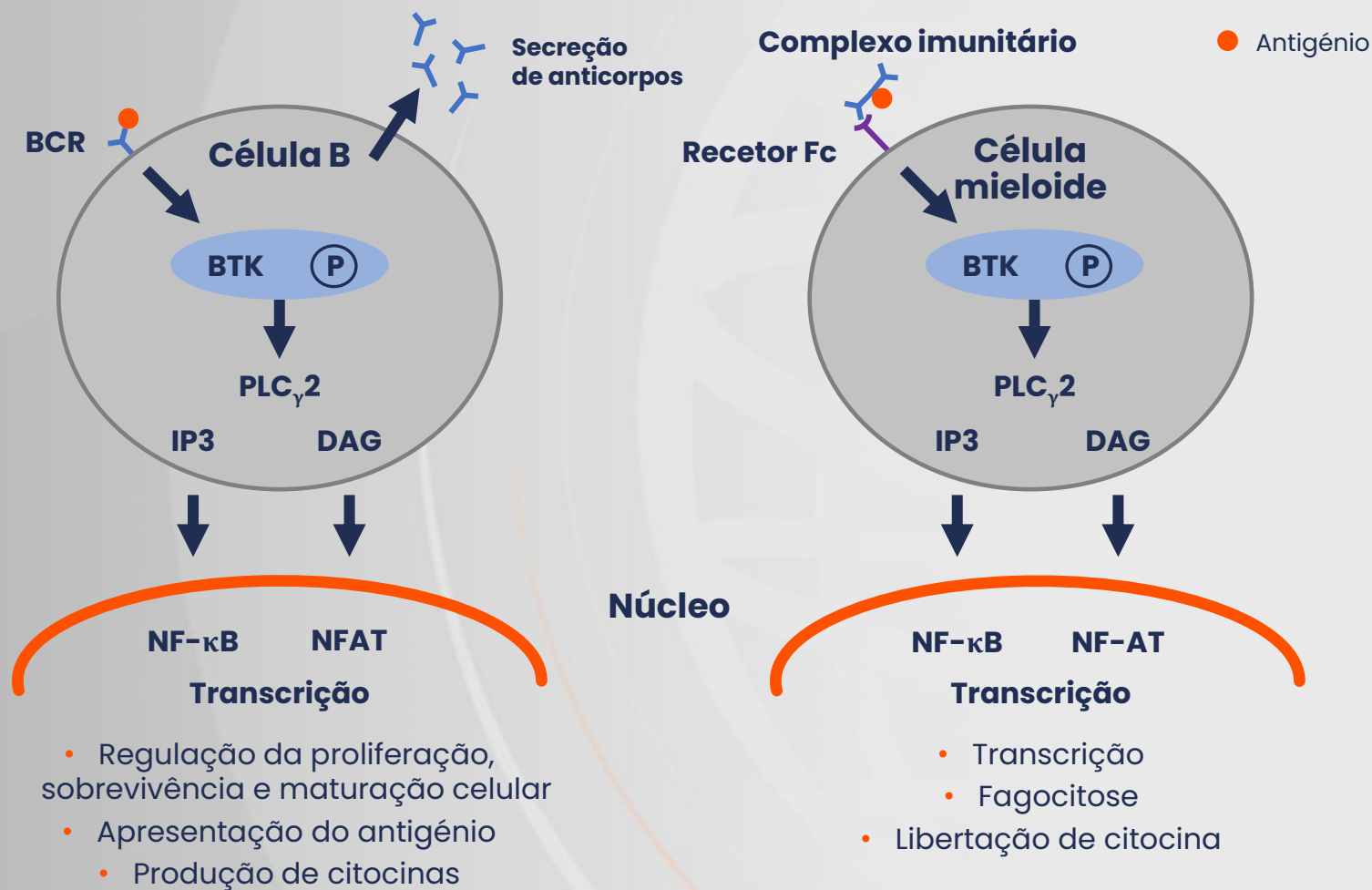


Terapias de empobrecimento/indução das células^{3,4}

- Cladribina
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Teriflunomida

Um novo alvo terapêutico: a tirosina quinase de Bruton

Mecanismo de ação das BTKs

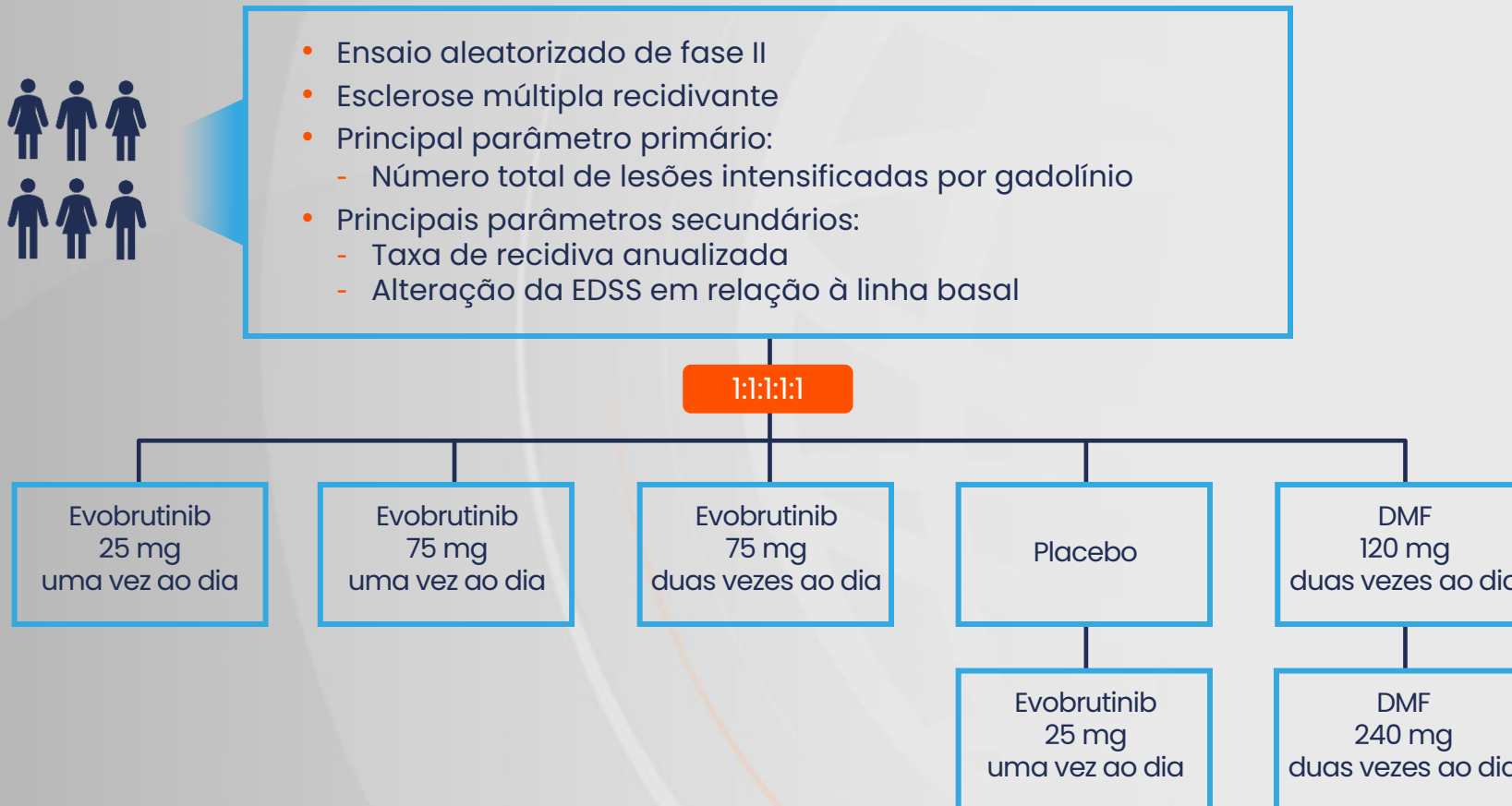


Comparação dos inibidores da BTK

BTKi	IC50 ¹	Ligação química ¹	Seletividade ¹
Evobrutinib	37,97	Covalente, irreversível	Visa seletivamente a BTK
Tolebrutinib	0,4–0,79	Covalente, irreversível	Liga 12 das 250 tirosina quinases a 1 mMol
Orelabrutinib	1,6	Covalente, irreversível	Apenas BTK (>90% de inibição)
Fenebrutinib	2,37	Não covalente, reversível	Visa 2 de 286 quinases

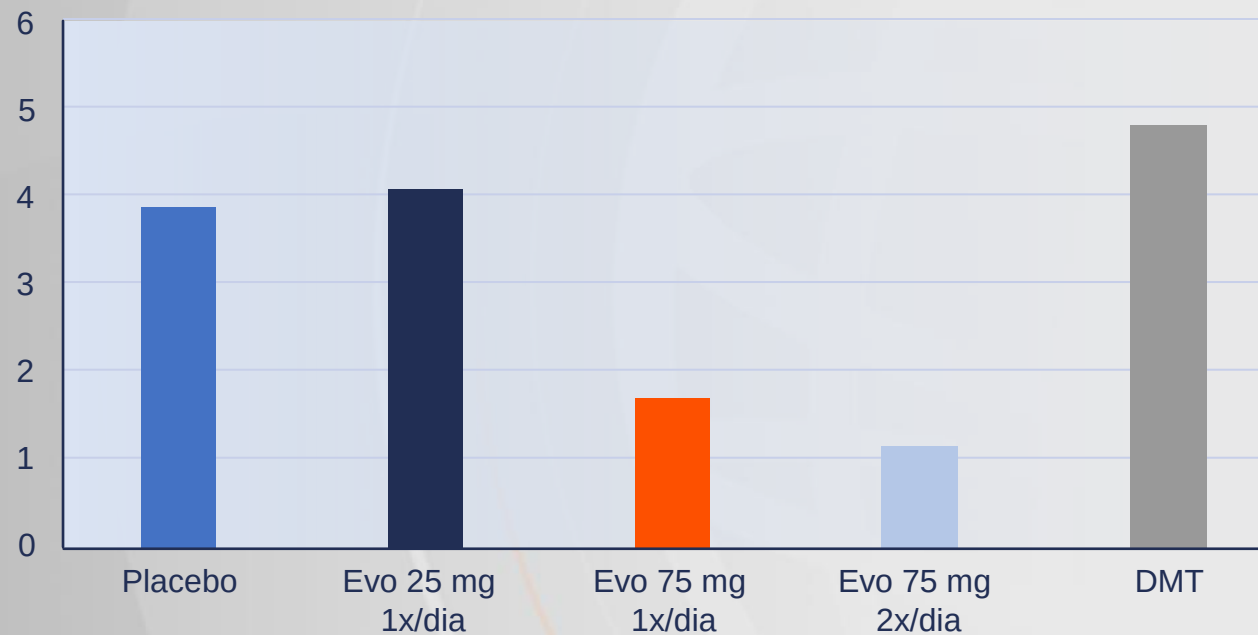
Pensa-se que a penetração do SNC varia entre os inibidores da BTK, mas isto ainda não está confirmado nos seres humanos²

NCT02975349: evobrutinib



NCT02975349: evobrutinib

Número médio total de lesões intensificadas por gadolínio da semana 12 à semana 24



Nenhuma alteração significativa nos grupos de evobrutinib em relação ao placebo em termos de alteração na EDSS e taxa de recidiva anualizada

NCT02975349: evobrutinib

Evento adverso	Evo 25 mg 1x/dia	Evo 75 mg 1x/dia	Evo 75 mg 2x/dia	DMF
Grau 3/4	2%	13%	15%	13%
Descontinuação	6%	11%	13%	4%
Mais frequente	Nasofaringite	Aumento da alanina aminotransferase	Nasofaringite	Rubor

Estão em curso dois ensaios de fase III, de concepção idêntica, denominados evolutionRMS 1 e 2 (NCT04338022² e NCT04338061³) para testar mais profundamente o evobrutinib em pessoas com formas recidivantes de EM

1x/dia, uma vez ao dia; 2x/dia, duas vezes ao dia; DMF, fumerato de dimetilo; Evo, evobrutinib; EM, esclerose múltipla.

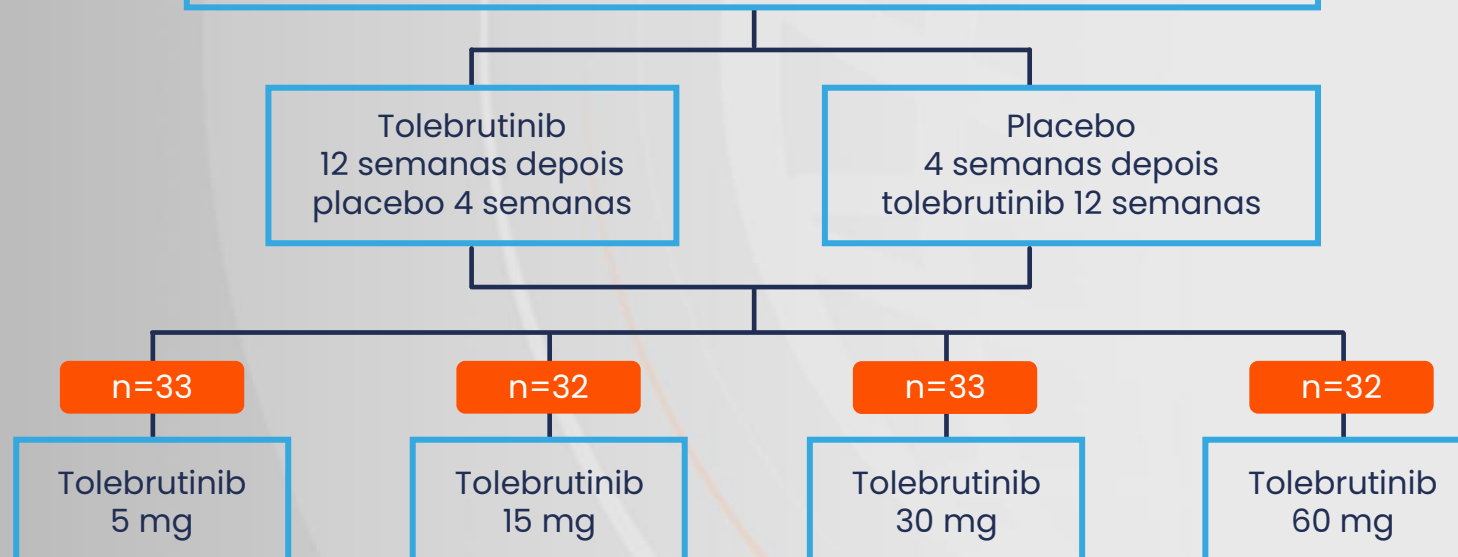
1. Montalban X, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2406–17; 2. NCT04338022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022> (acedido a 16 de dezembro de 2022);

3. NCT04338061. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338061> (acedido a 16 de dezembro de 2022).

NCT03889639: tolebrutinib

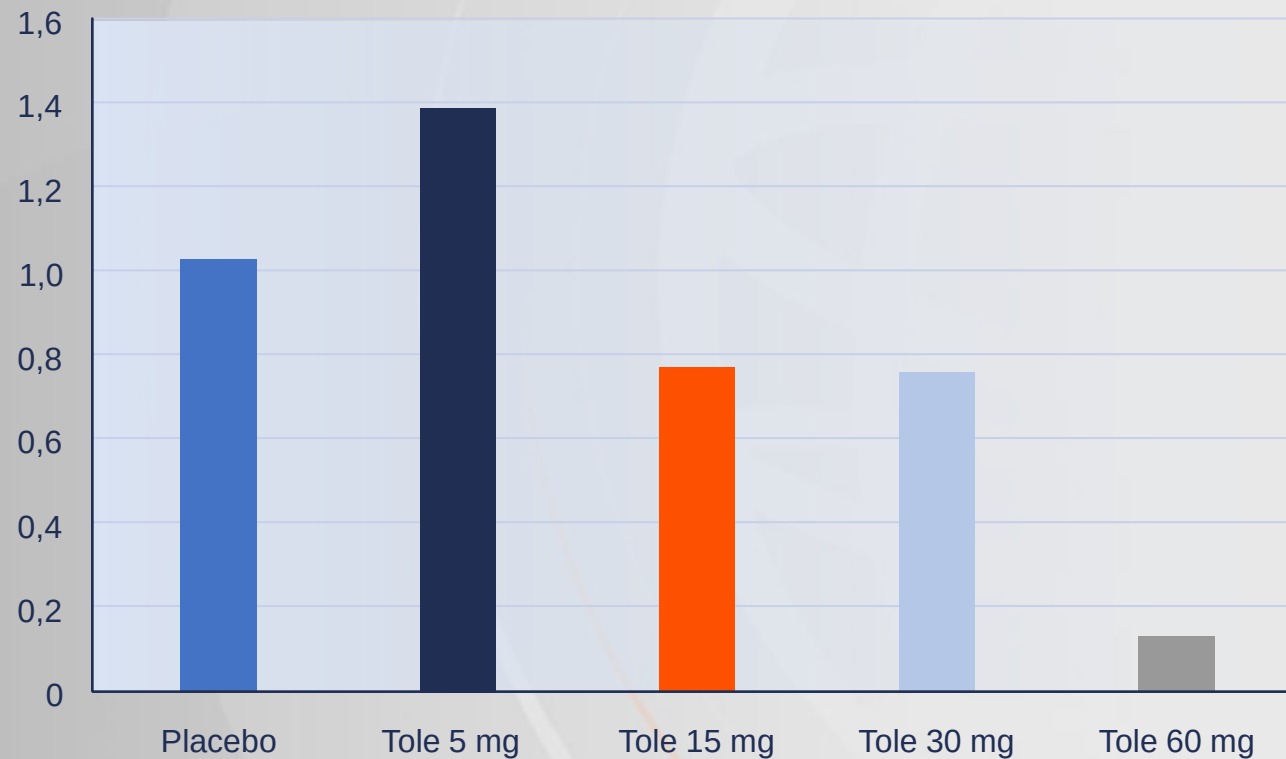


- Ensaio clínico de fase IIb, aleatorizado, de 16 semanas
- Esclerose múltipla recidivante
- Principal parâmetro primário:
 - Número de novas lesões intensificadas por gadolínio após 12 semanas de tolebrutinib (coorte 1, semana 12; coorte 2, semana 16) em comparação com o placebo administrado na semana 4 na coorte 2



NCT03889639: tolebrutinib

Número médio total de novas lesões intensificadas por gadolínio na semana 12



NCT03889639: tolebrutinib

Evento adverso	Tole 5 mg	Tole 15 mg	Tole 30 mg	Tole 60 mg
Grave	0%	0%	0%	3%
Descontinuação	0%	0%	0%	0%
Mais frequente	Infeção das vias respiratórias superiores e edema periférico	Dor de cabeça	Dor nas costas	Dor de cabeça

Estão em curso dois ensaios de fase III, denominados GEMINI 1 e 2 (NCT04410978² e NCT04410991³), para testar o tolebrutinib em relação à teriflunomida em pessoas com formas recidivantes de esclerose múltipla

Fenebrutinib

Identificador ClinicalTrials.gov	Fase	Indicação	Agentes	Conclusão prevista
NCT04586023¹	III	Esclerose múltipla recidivante	Fenebrutinib vs. teriflunomida vs. placebo	Outubro de 2025
NCT04586010²	III	Esclerose múltipla recidivante	Fenebrutinib vs. teriflunomida vs. placebo	Dezembro de 2025
NCT04544449³	III	Esclerose múltipla progressiva primária	Fenebrutinib vs. ocrelizumab vs. placebo	Janeiro de 2026

1. NCT04586023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04586023> (acedido a 16 de dezembro de 2022);

2. NCT04586010. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586010> (acedido a 16 de dezembro de 2022);

3. NCT04544449. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544449> (acedido a 16 de dezembro de 2022).

Outros inibidores da BTK

Identificador ClinicalTrials.gov	Fase	Indicação	Agentes	Conclusão prevista
NCT05147220 ¹	III	Esclerose múltipla recidivante	Remibrutinib vs. teriflunomida	Outubro de 2025
NCT05156281 ²	III	Esclerose múltipla recidivante	Remibrutinib vs. teriflunomida	Outubro de 2025
NCT04711148 ³	II	Esclerose múltipla recidivante- remitente	Orelabrutinib vs. placebo	Julho de 2023

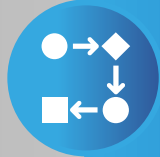
BTK, tirosina quinase de Bruton.

1. NCT05147220. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05147220> (acedido a 5 de janeiro de 2022);

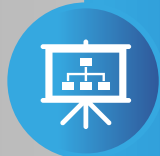
2. NCT05156281. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05156281> (acedido a 5 de janeiro de 2022);

3. NCT04711148. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04711148> (acedido a 5 de janeiro de 2022).

Conclusões



Através da sinalização a jusante, a BTK regula a expressão de vários genes cruciais para a sobrevivência e proliferação das células B, e a expressão da quimiocina e citocina¹



Evobrutinib e tolebrutinib:

- Resultados de fase II^{2,3} e os estudos de fase III estão em curso⁴⁻⁷

Fenebrutinib, relabrutinib, remibrutinib e orelabrutinib:

- Os estudos de fase II e III estão em curso⁸⁻¹³



As possíveis vantagens dos inibidores da BTK em pequenas moléculas em relação às terapias existentes incluem o potencial de atravessar a barreira hematoencefálica para visar tanto os sistemas imunitários inatos como os adaptativos (microgliócitos)

BTK, tirosina quinase de Bruton.

1. García-Merino A. *Cells*. 2021;10:2560; 2. Montalban X, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2406–17; 3. Reich DS, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20:729–38; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04338022; 5. ClinicalTrials.gov. NCT04338061; 6. ClinicalTrials.gov. NCT04410978; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04410991; 8. ClinicalTrials.gov. NCT04586023; 9. ClinicalTrials.gov. NCT04586010; 10. ClinicalTrials.gov. NCT04544449; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05147220; 12. ClinicalTrials.gov. NCT05156281; 13. ClinicalTrials.gov. NCT04711148.

Todos os ensaios clínicos são pesquisáveis pelo número NCT em www.clinicaltrials.gov.