

Entender la fisiopatología de la esclerosis múltiple y el desarrollo de nuevas terapias



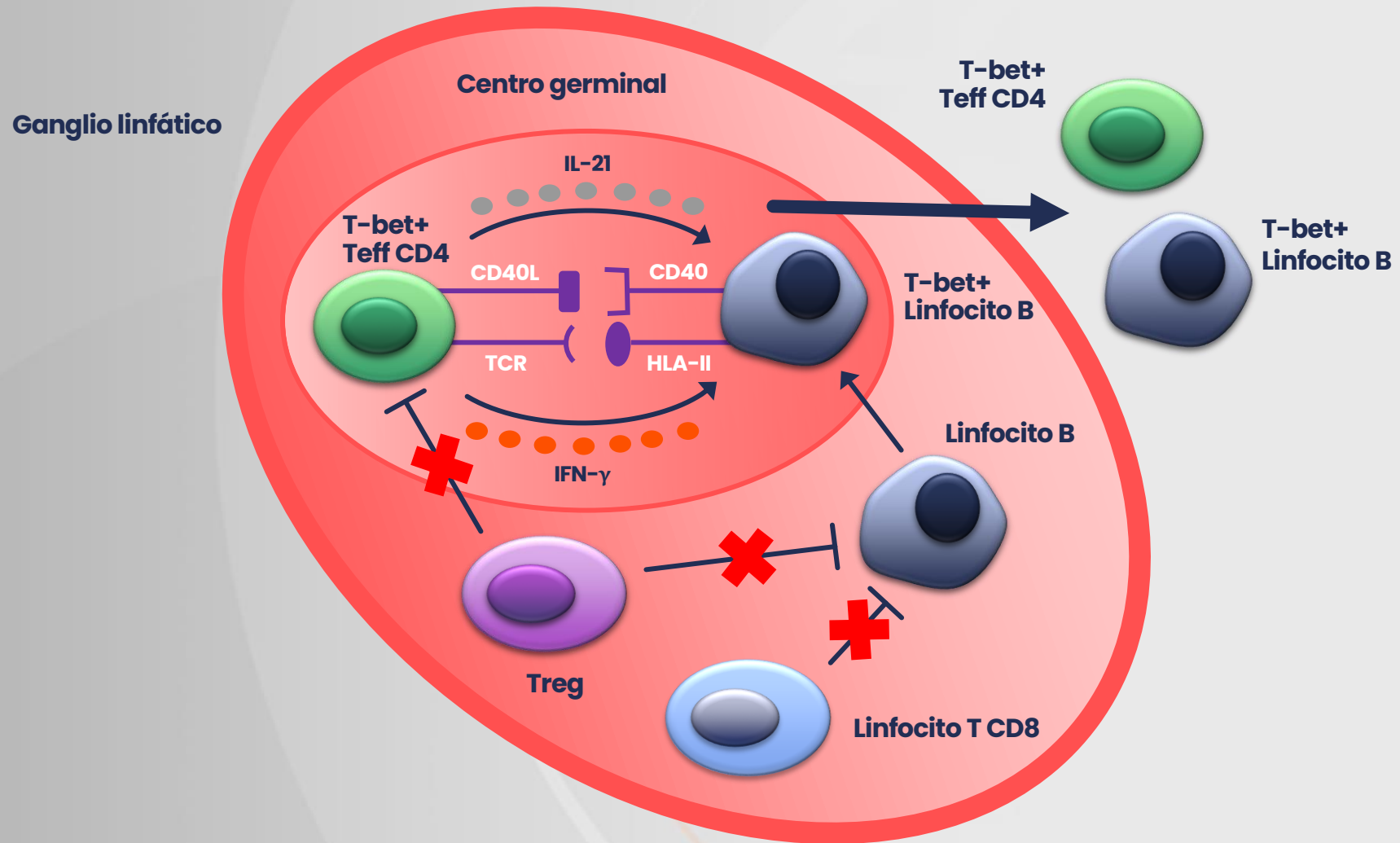
Prof. Tobias Derfuss
Departamento de Neurología
Hospital Universitario de Basilea
Suiza

Aviso legal

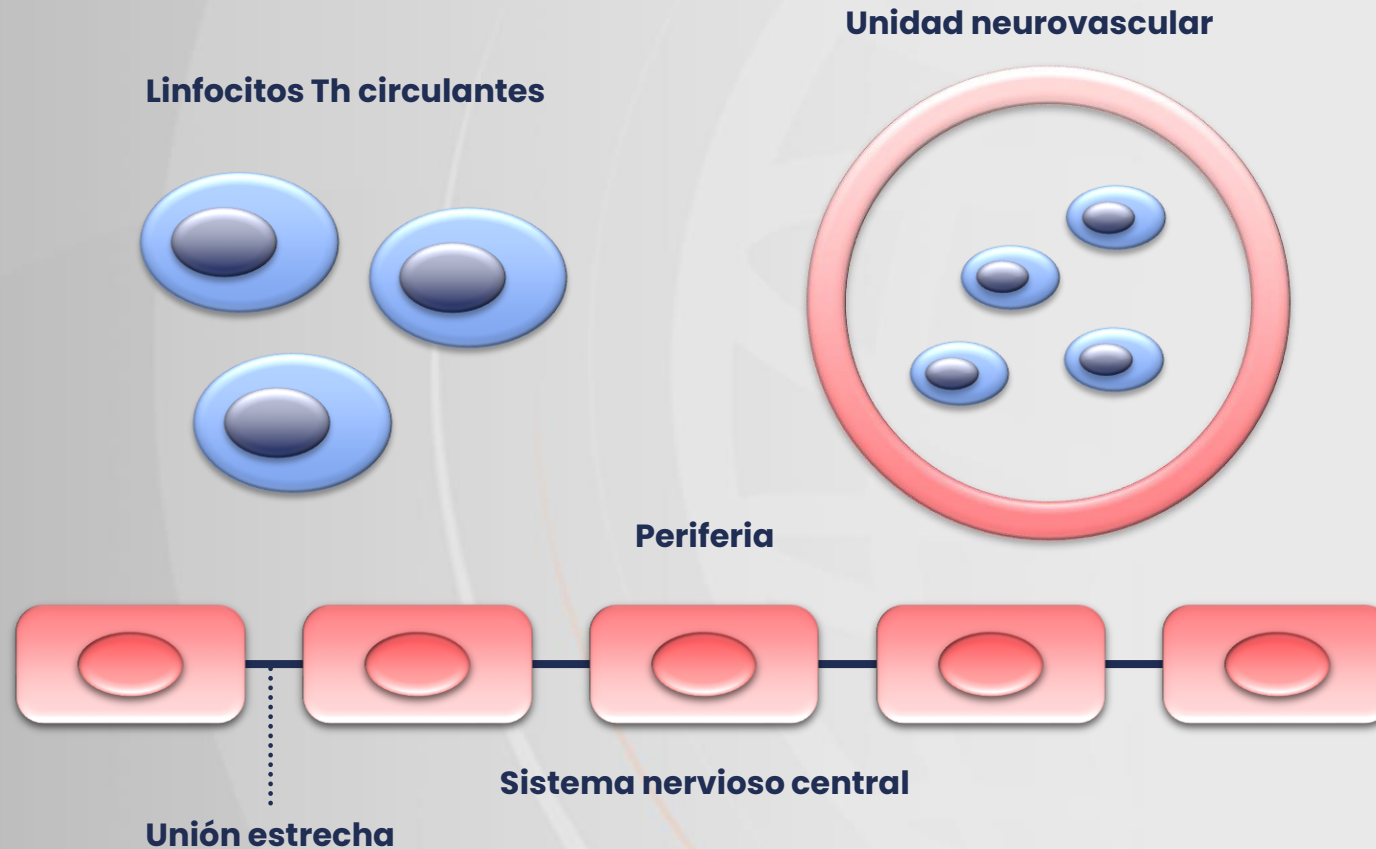
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

El papel de las células inmunitarias en la patogenia de la esclerosis múltiple

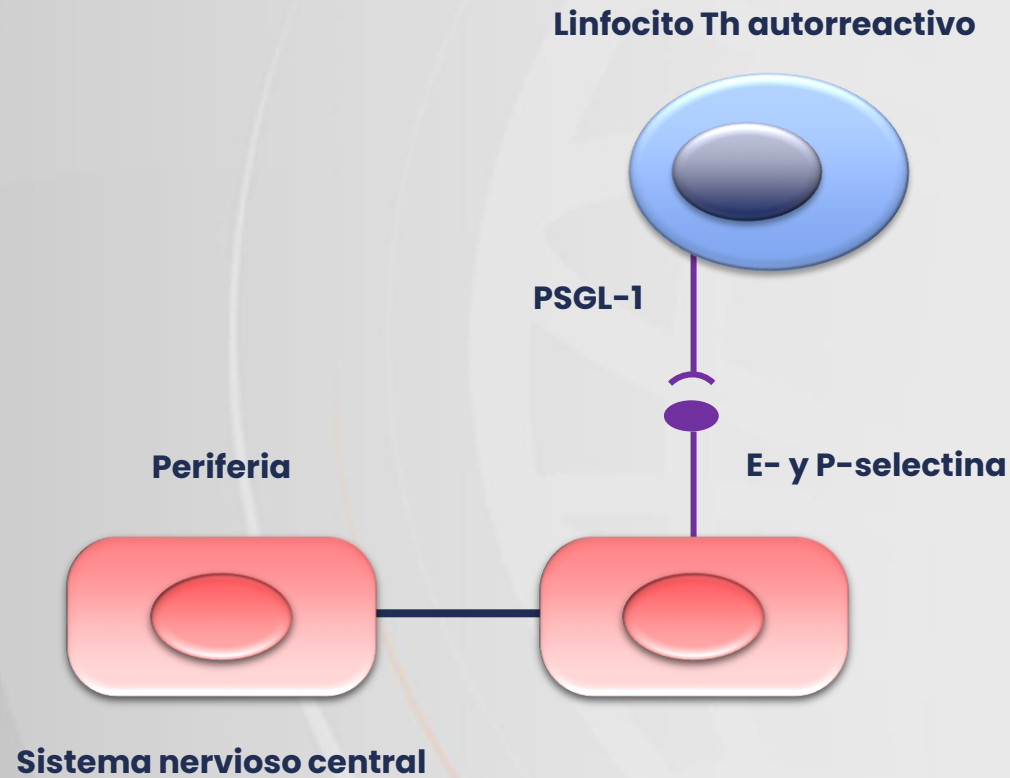
Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Linfocitos B y T



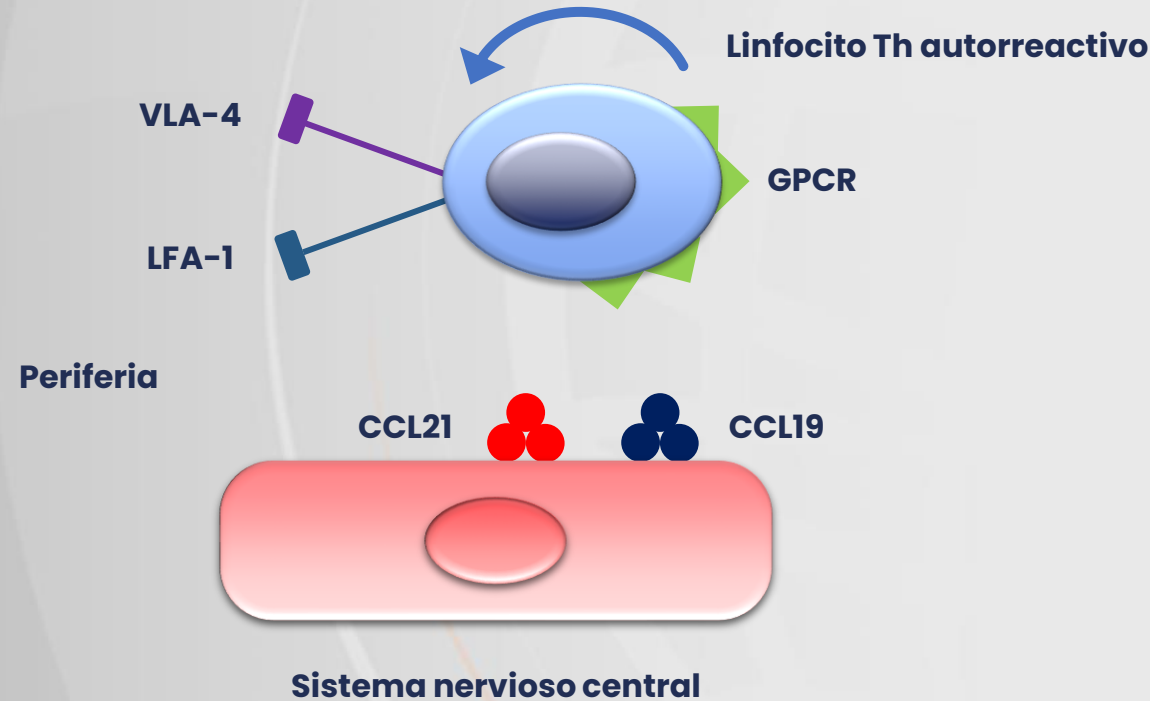
Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Alteración de la barrera hematoencefálica



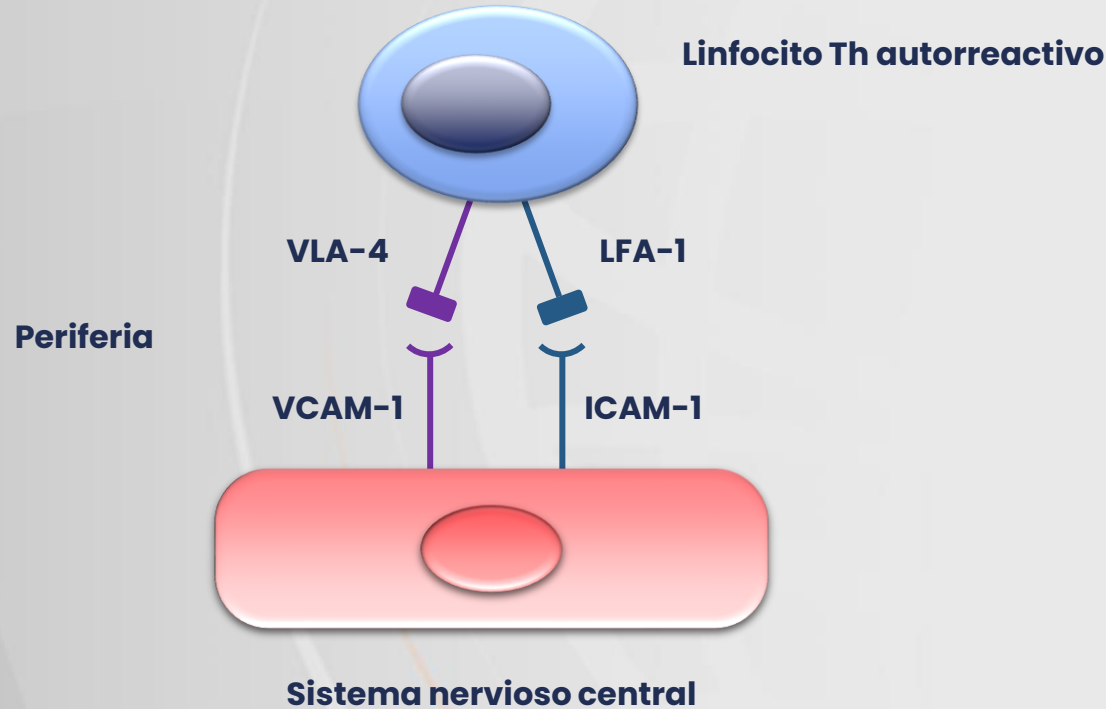
Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Alteración de la barrera hematoencefálica – tethering



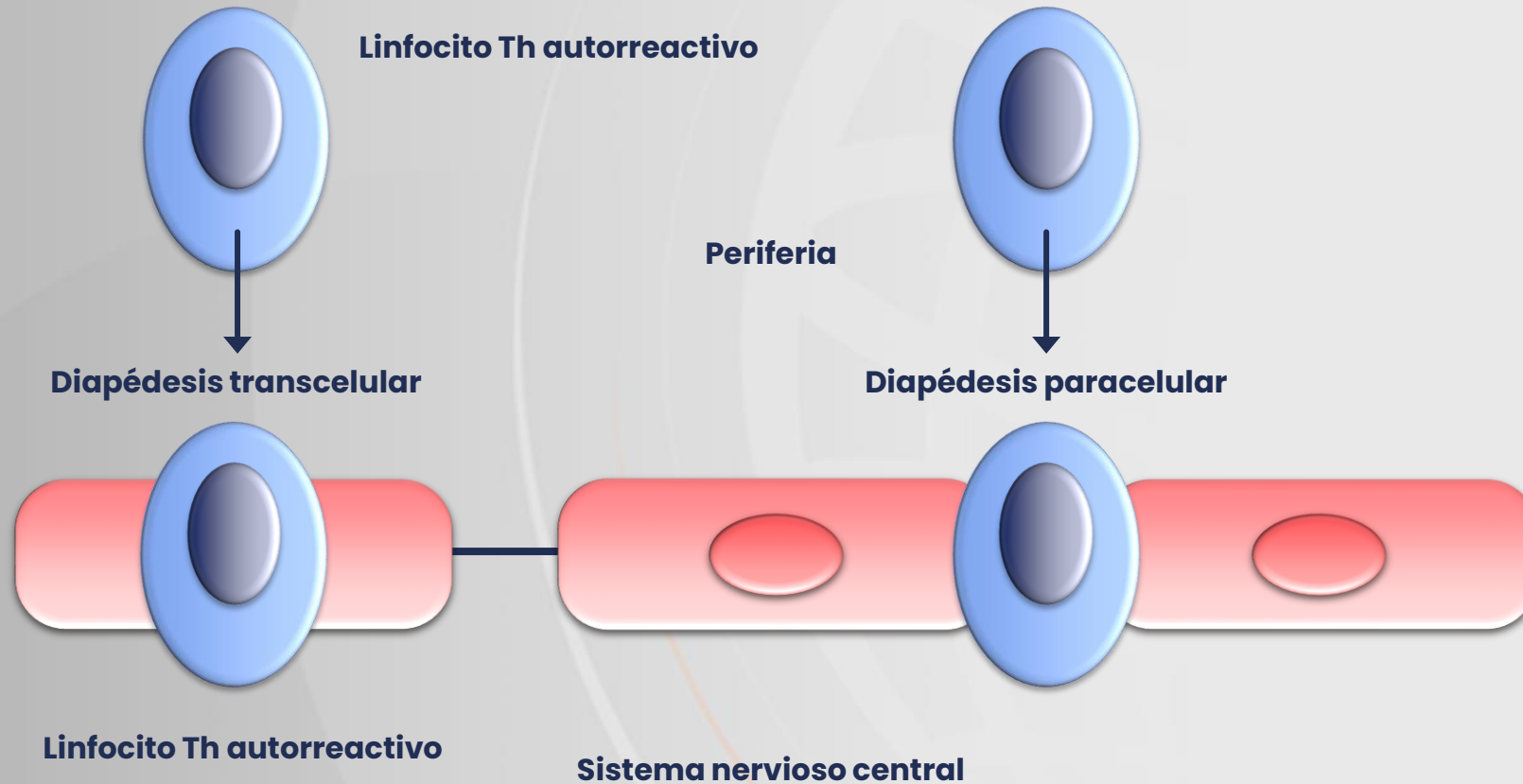
Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Alteración de la barrera hematoencefálica – rolling



Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Alteración de la barrera hematoencefálica – adhesión



Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Alteración de la barrera hematoencefálica – transversing

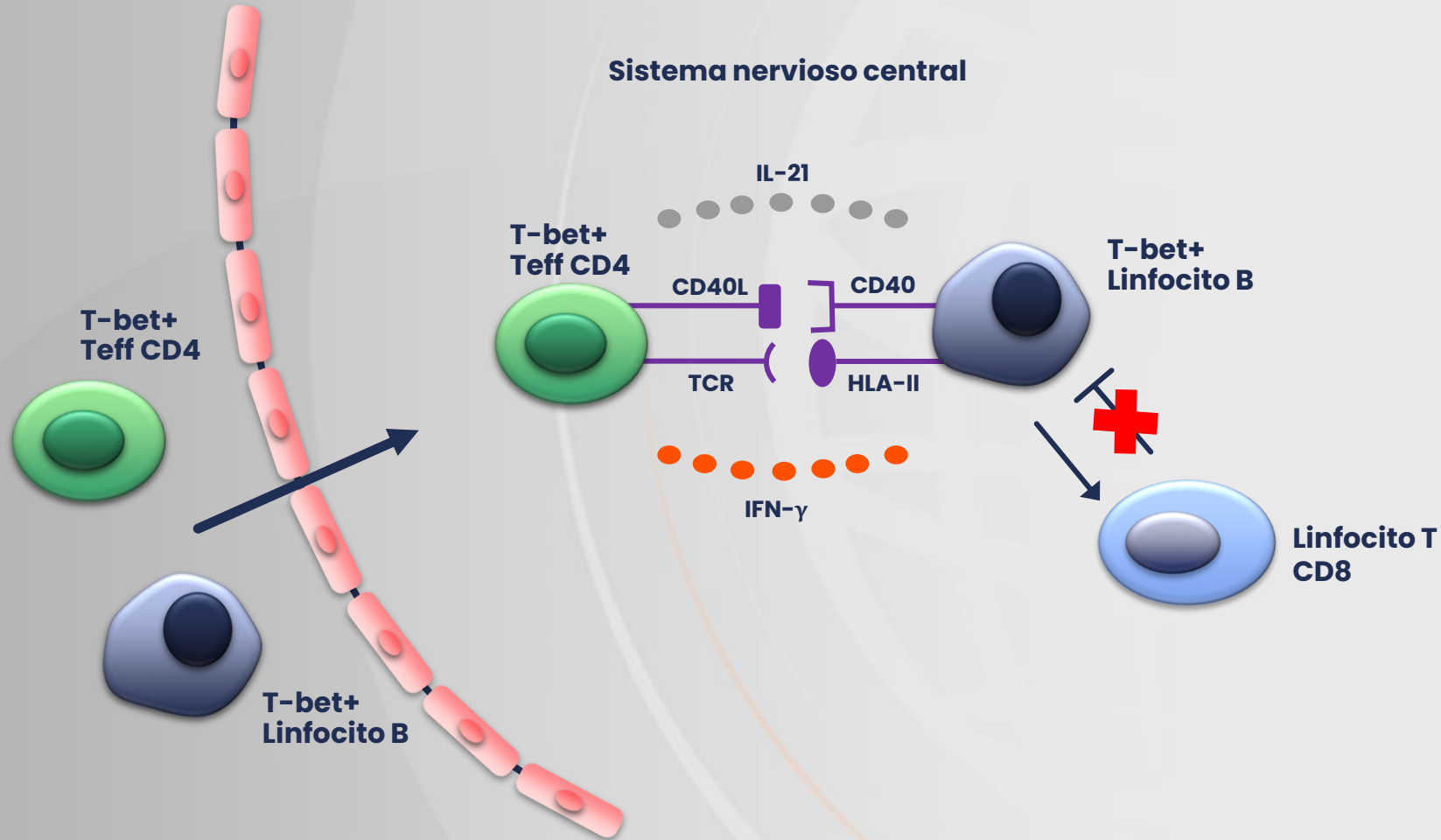


Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: ¿Una misión para las células endoteliales microvasculares del cerebro?

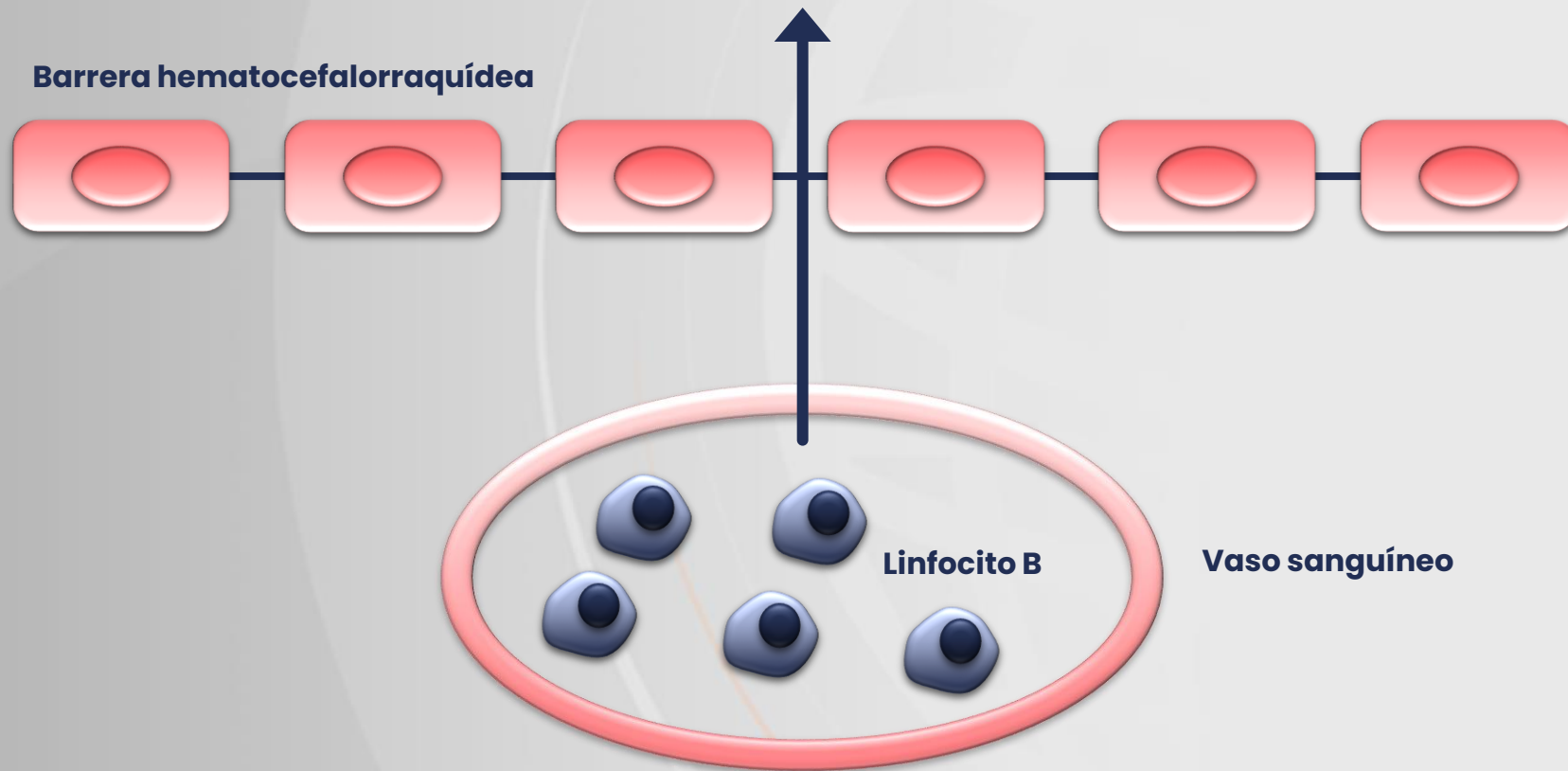
Un *modelo in vitro* de la barrera hematoencefálica con células de pacientes con EM reveló una alteración de la integridad de la unión, de las propiedades de la barrera y de la actividad de la bomba de expulsión

Además, las células del modelo presentaban un fenotipo inflamatorio con mayor expresión de la molécula de adhesión e interacciones con las células inmunitarias

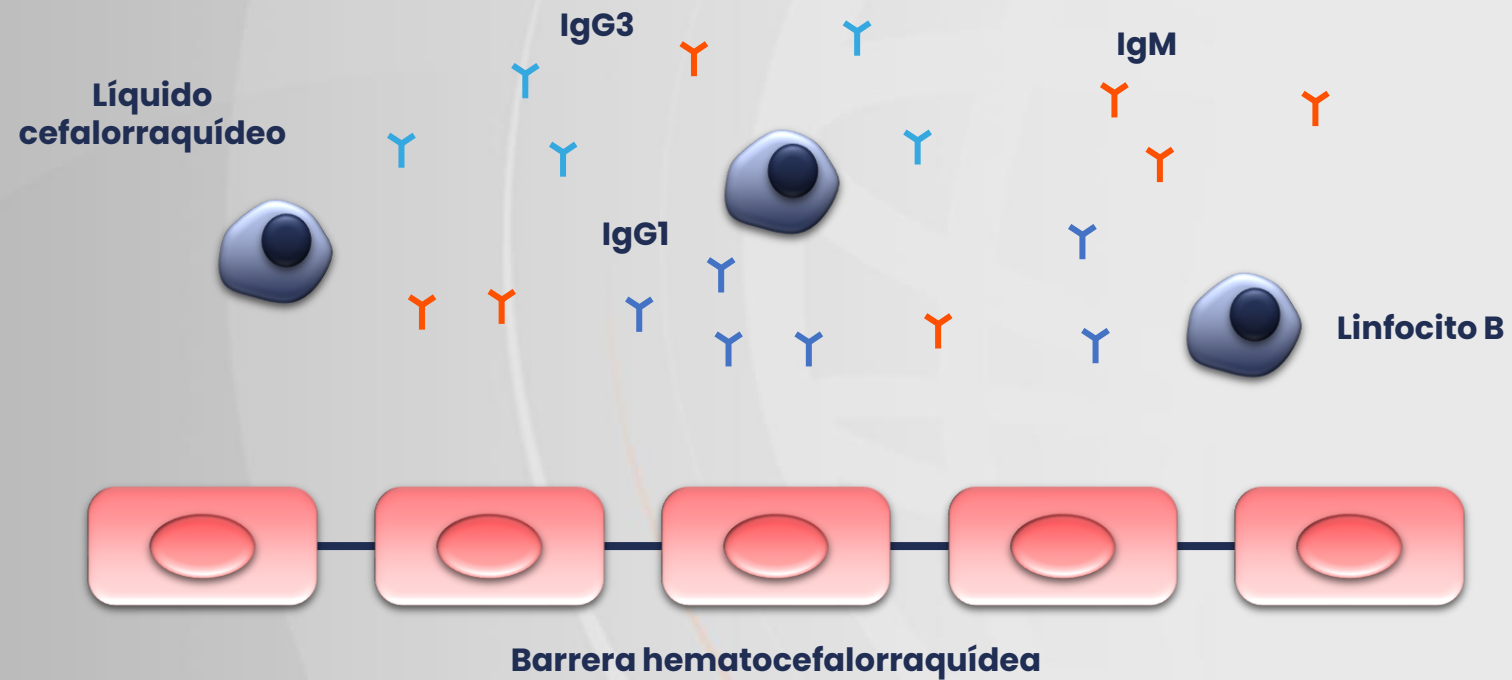
Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Infiltración del sistema nervioso central



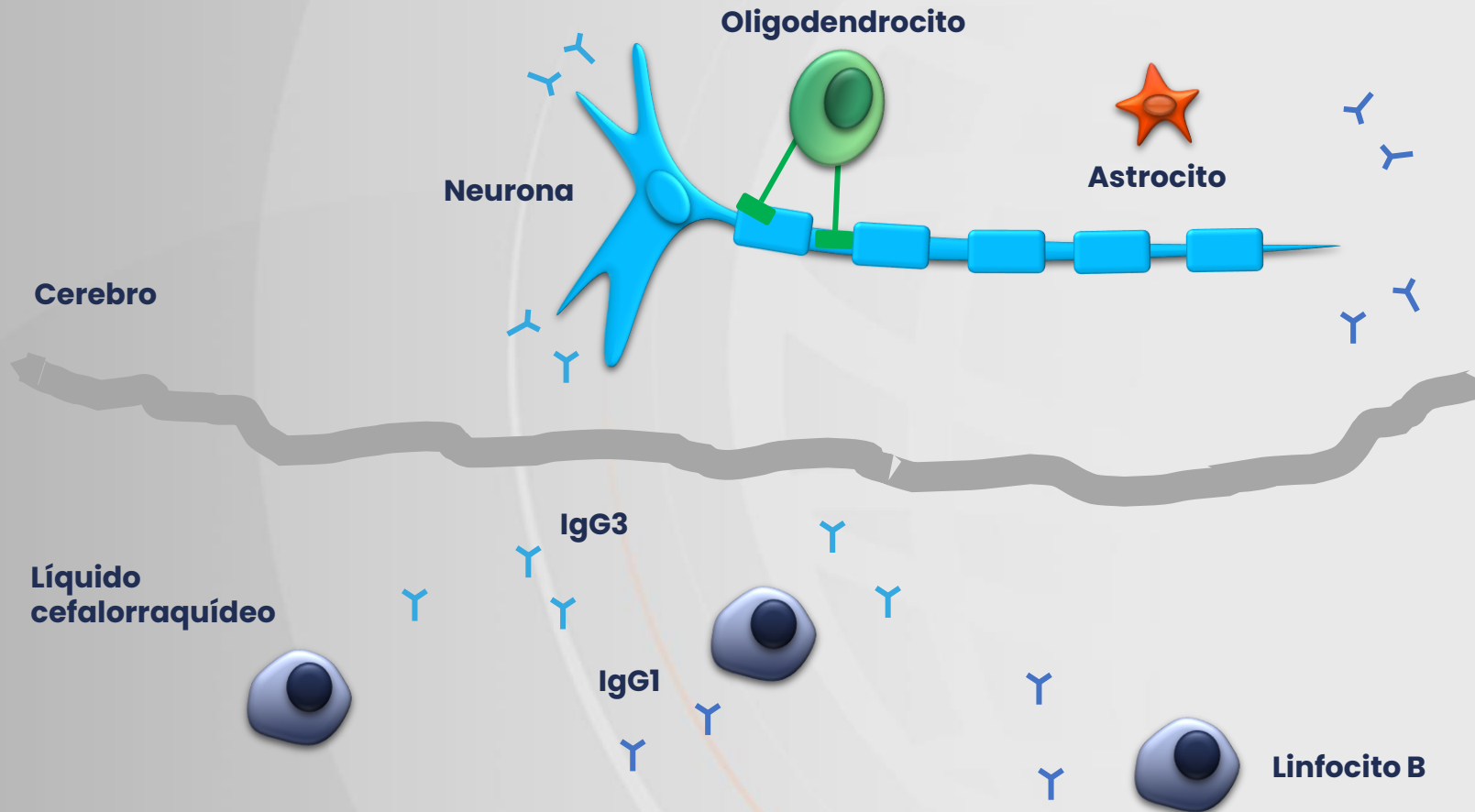
Esclerosis múltiple mediada por anticuerpos: Migración a través de la barrera hematoencefálica



Esclerosis múltiple mediada por anticuerpos: Producción de anticuerpos

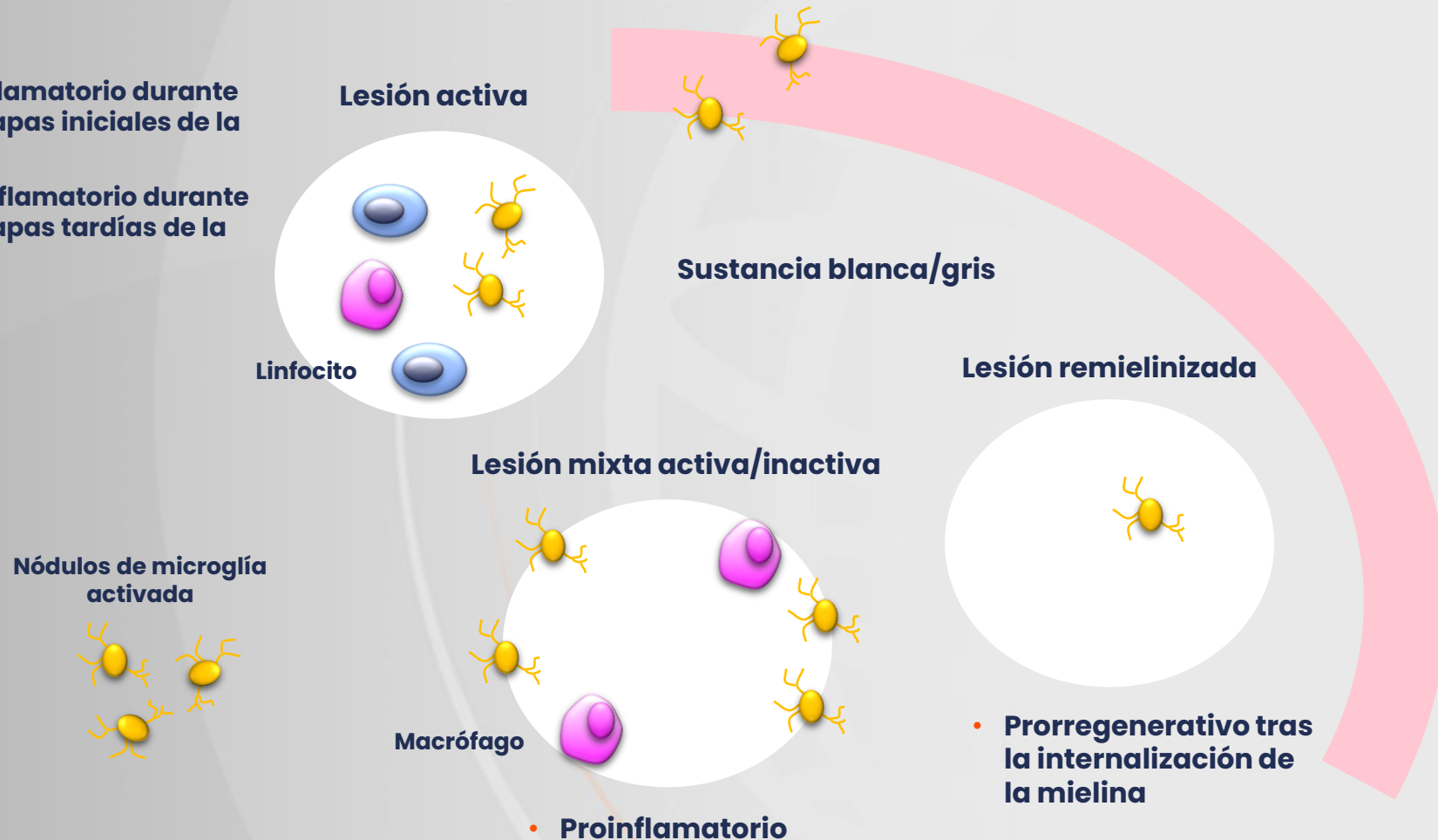


Esclerosis múltiple mediada por anticuerpos

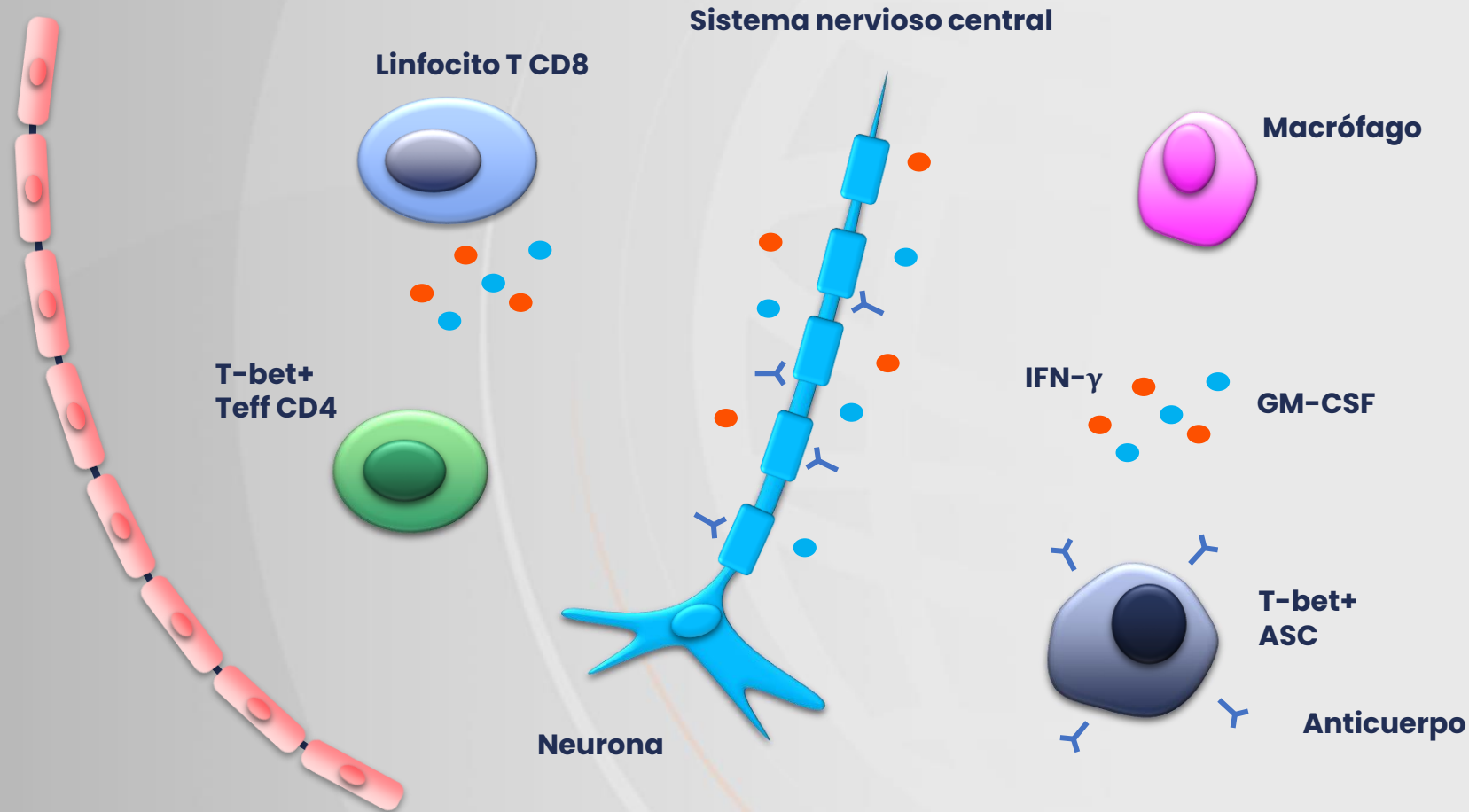


Papel de la microglía en la patología de la esclerosis múltiple

- Proinflamatorio durante las etapas iniciales de la lesión
- Antiinflamatorio durante las etapas tardías de la lesión



Pasos clave de la patogenia en la esclerosis múltiple: Producción de citocinas inflamatorias y anticuerpos



Conclusiones



Los linfocitos B periféricos pueden escapar de los puntos de control de tolerancia para activar/reactivar los linfocitos T y atravesar las barreras hemáticas del SNC¹



La disfunción de la BHE se considera un paso esencial en el inicio y mantenimiento del ataque inmunitario contra el SNC²



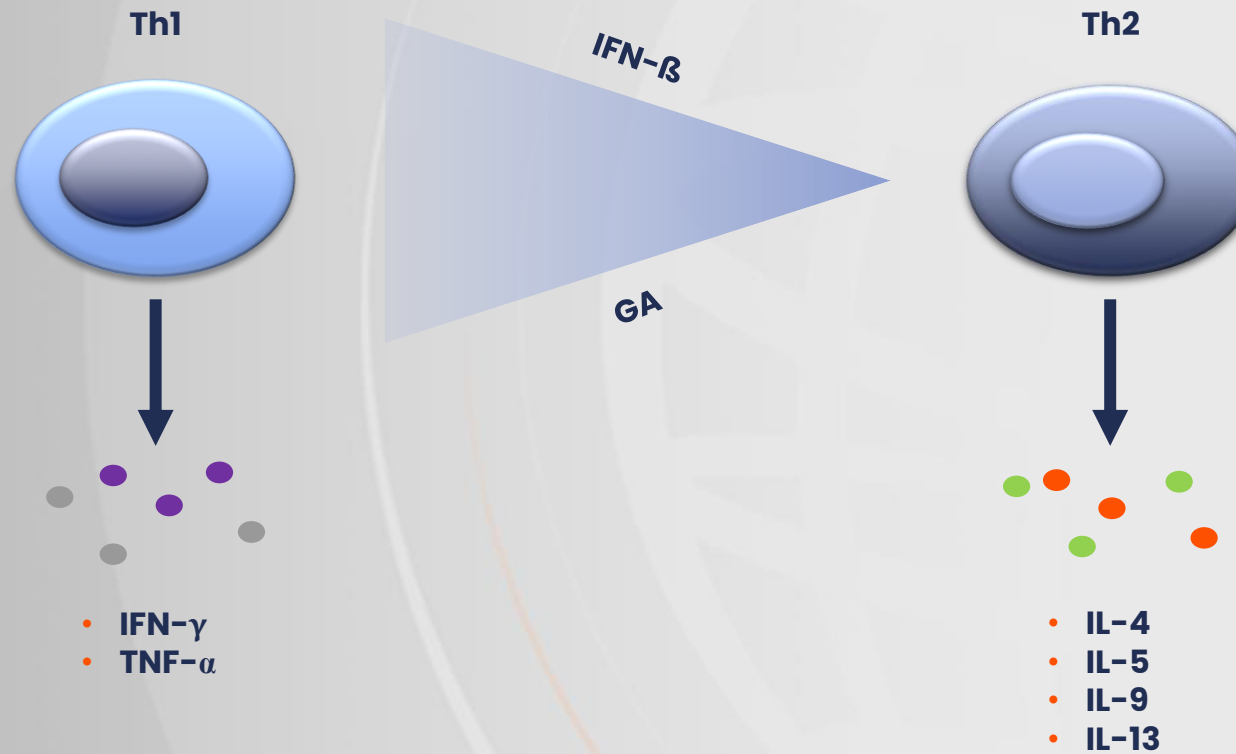
La microglía está presente en todas las etapas de la formación de lesiones como un impulsor de la inflamación, pero también desempeña un papel importante en la remielinización y en la limitación de las respuestas inflamatorias³



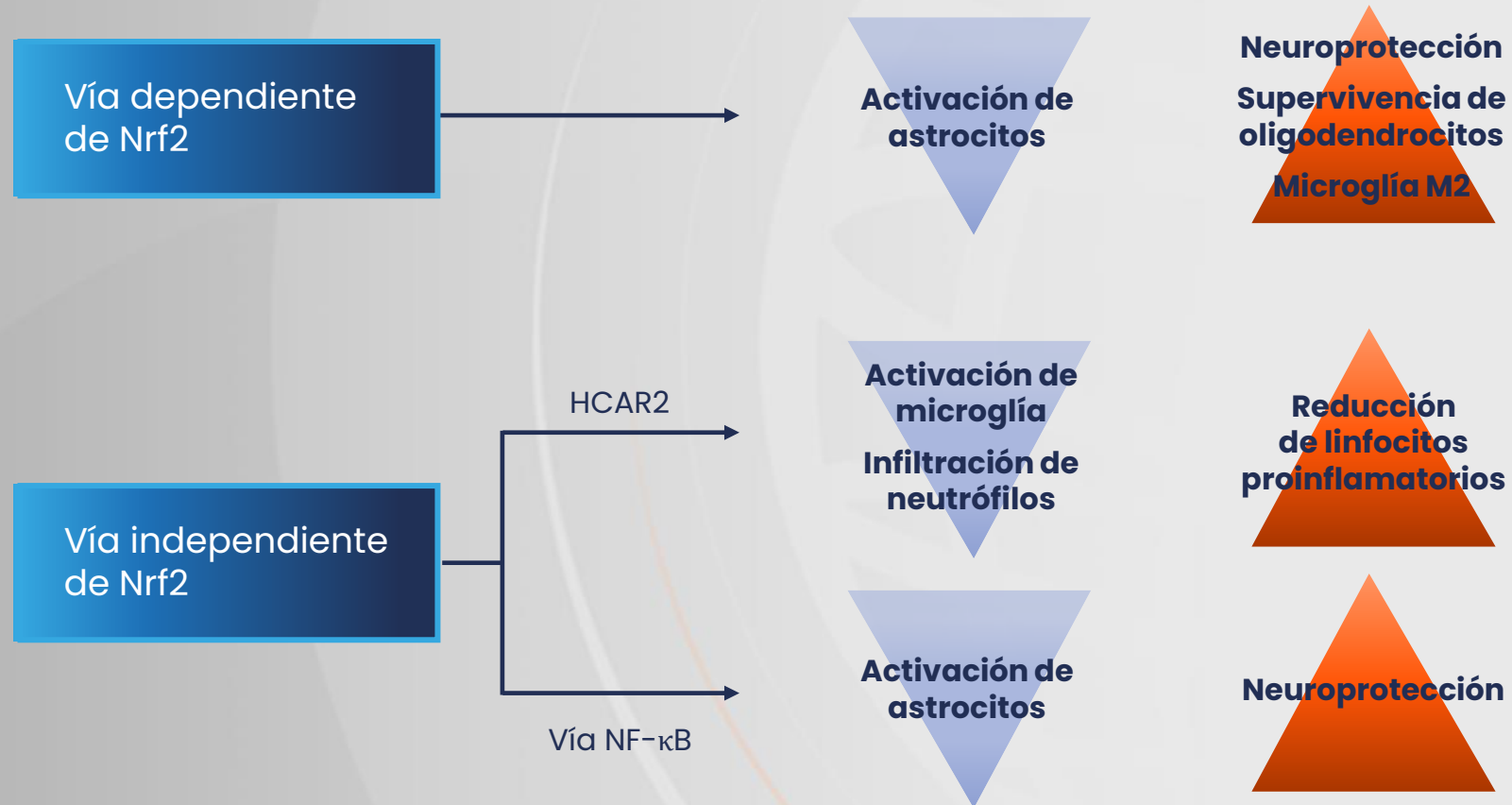
Los anticuerpos producen efectos primarios y patógenos en el desarrollo de la esclerosis múltiple⁴

Mecanismos patógenos como dianas terapéuticas

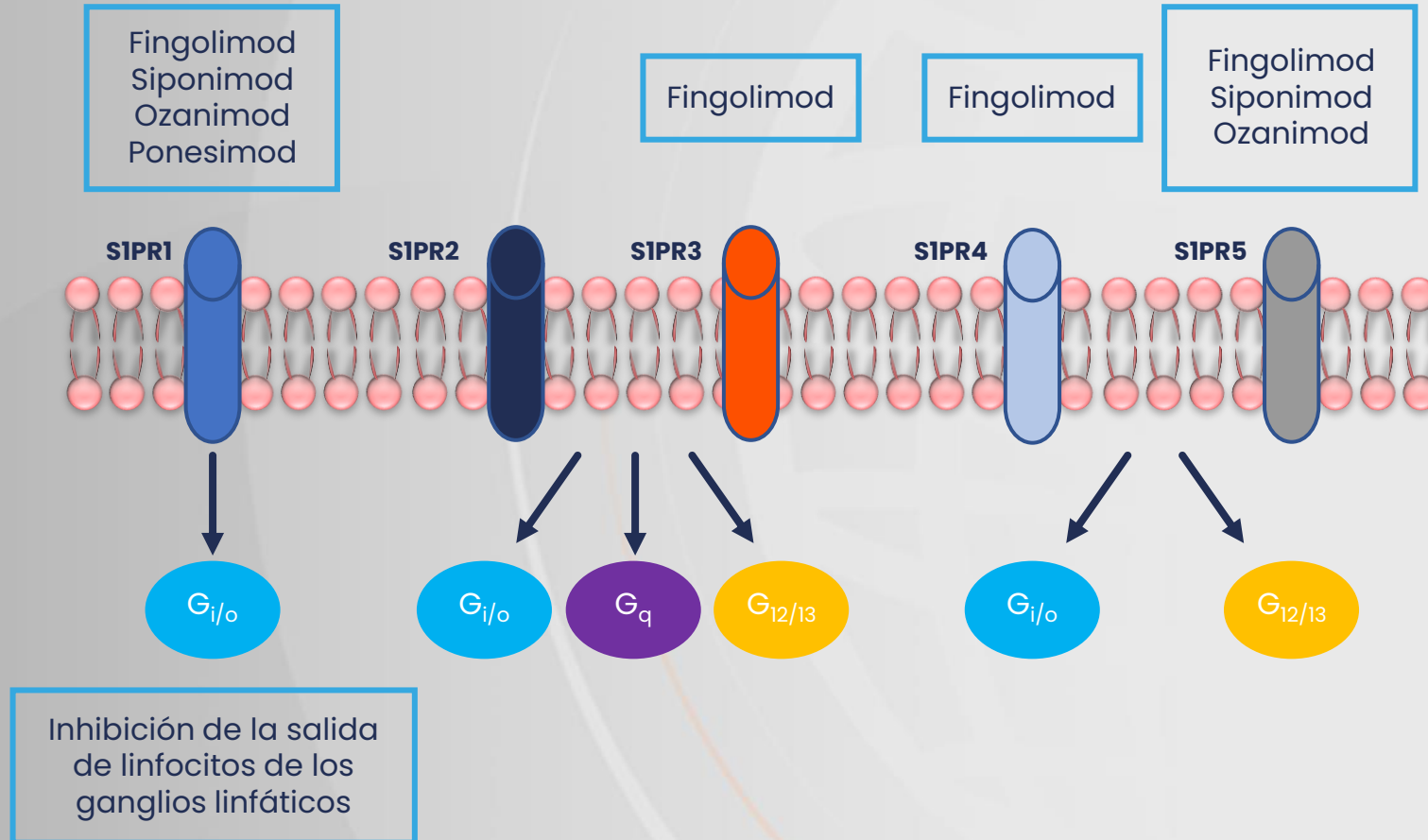
Moduladores de los mediadores inflamatorios: IFN- β y acetato de glatiramero



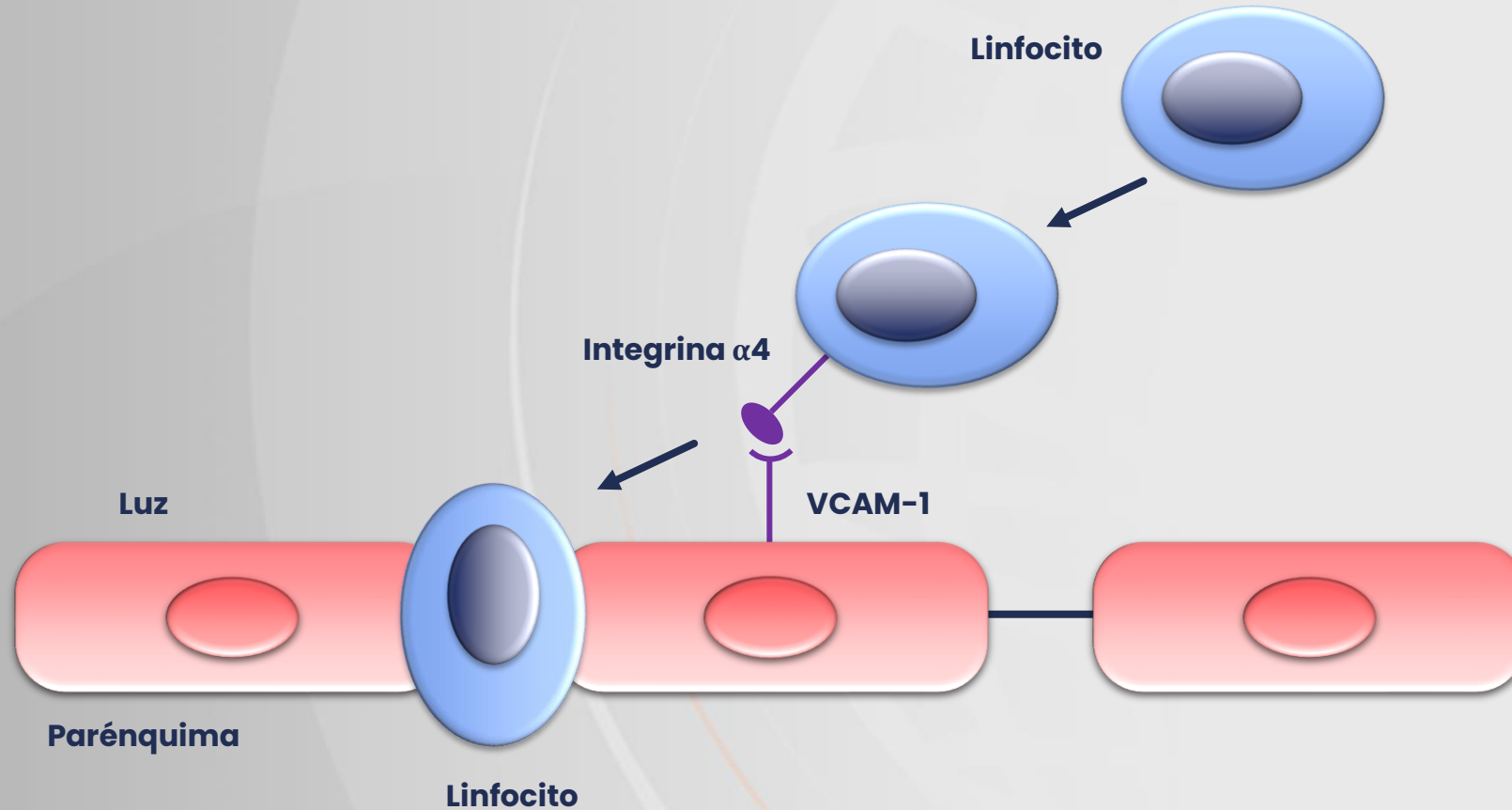
Moduladores de los mediadores inflamatorios: Dimetilfumarato



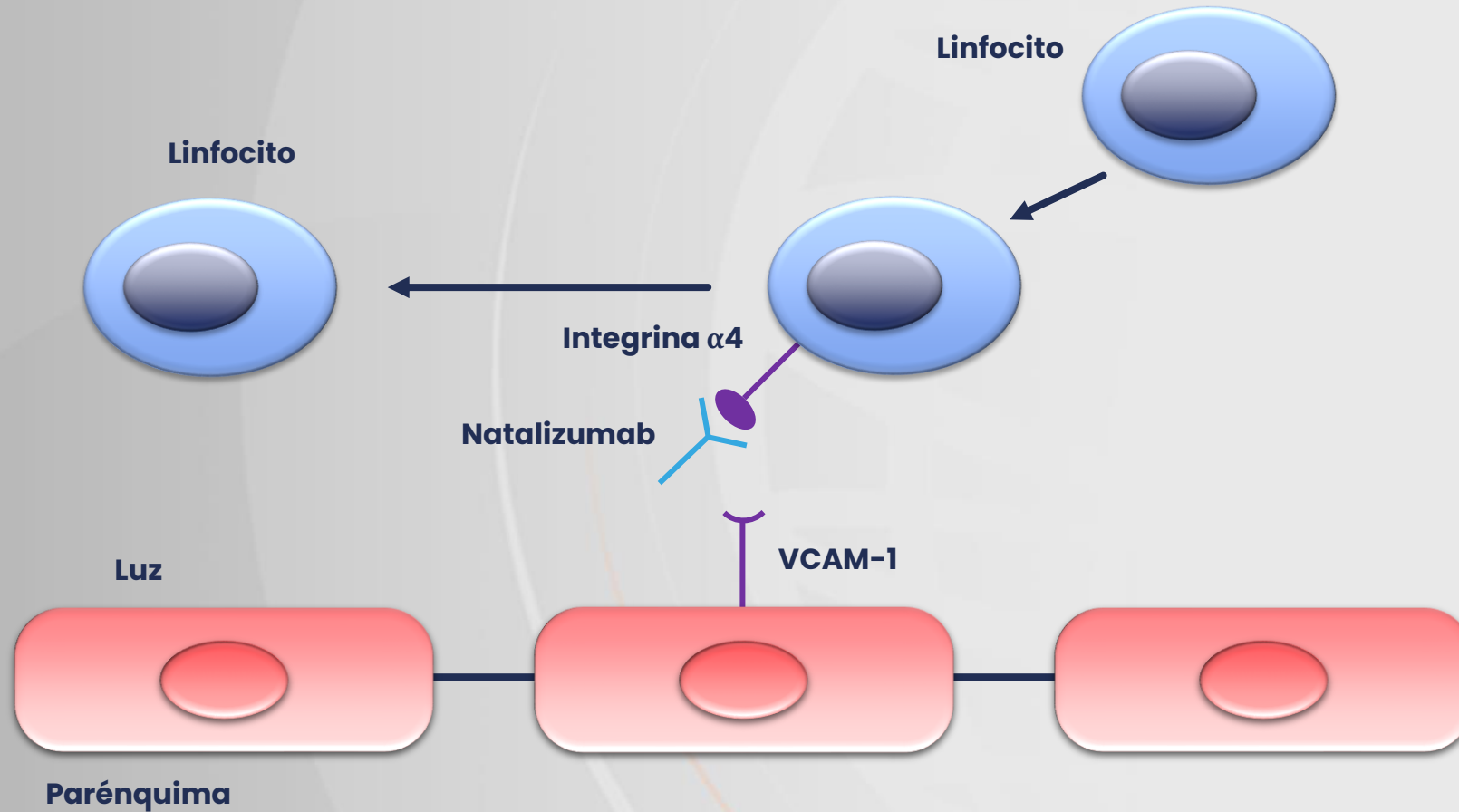
Inhibidores de la migración de células inmunitarias: Moduladores del receptor S1P



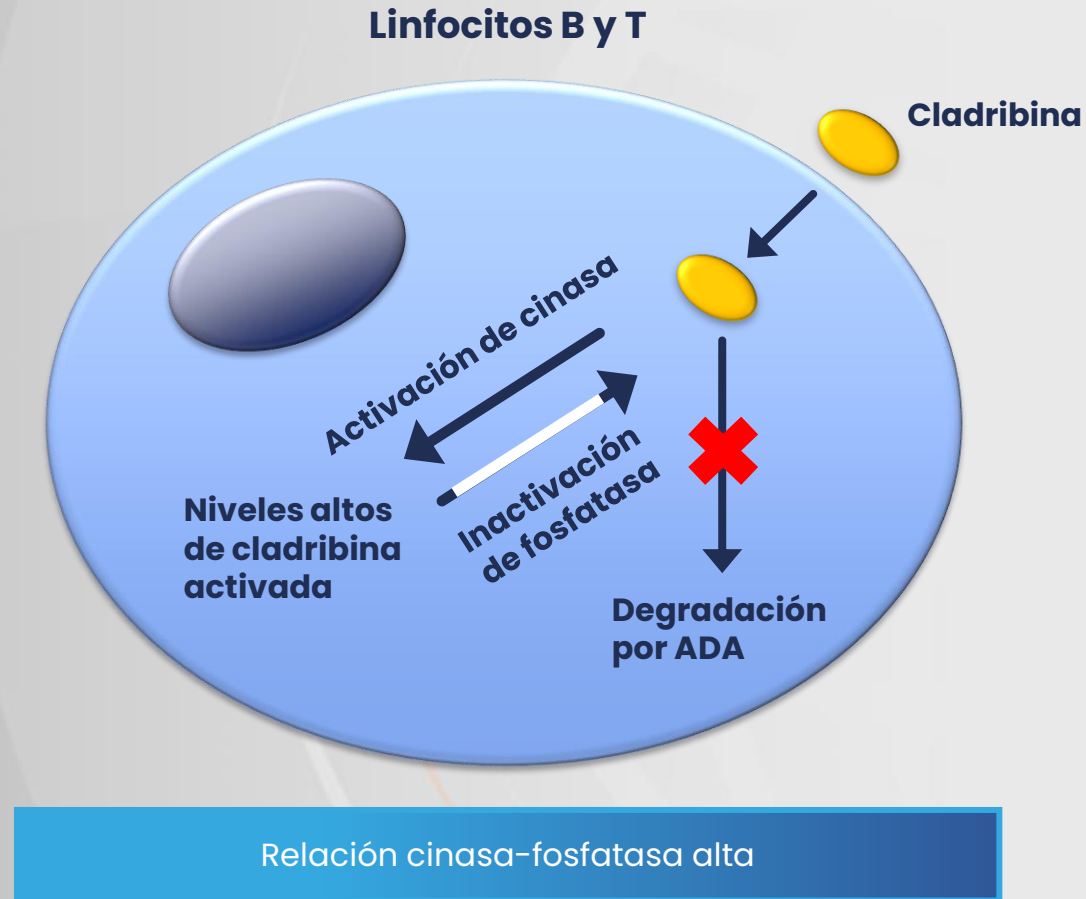
Inhibidores de la migración de células inmunitarias: Natalizumab



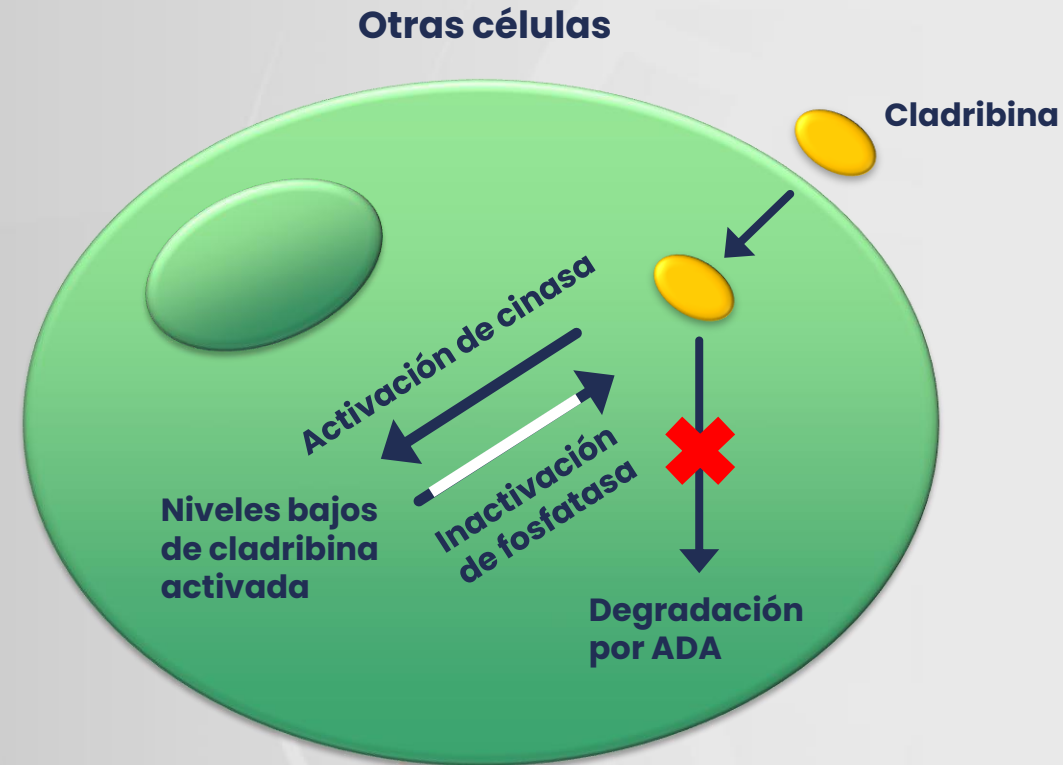
Inhibidores de la migración de células inmunitarias: Natalizumab



Tratamientos citorreductores/citoinductores: Cladribina



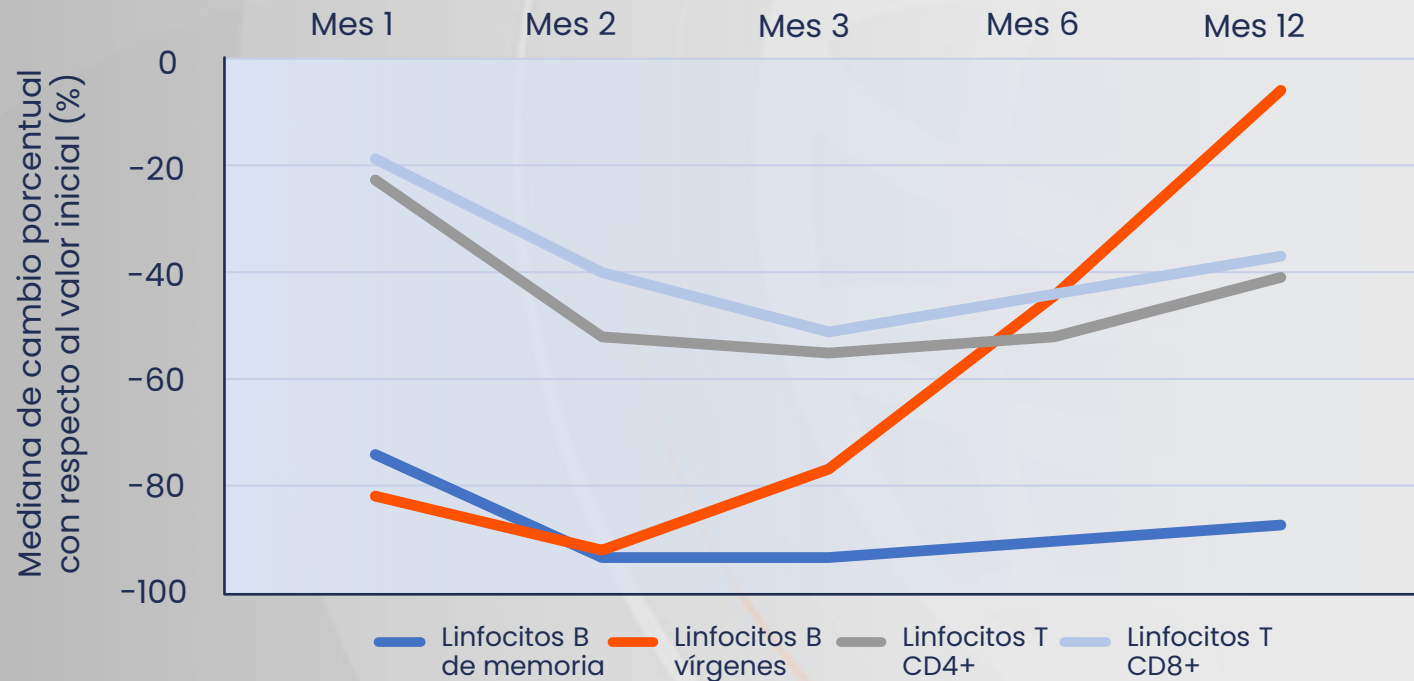
Tratamientos citorreductores/citoinductores: Cladribina



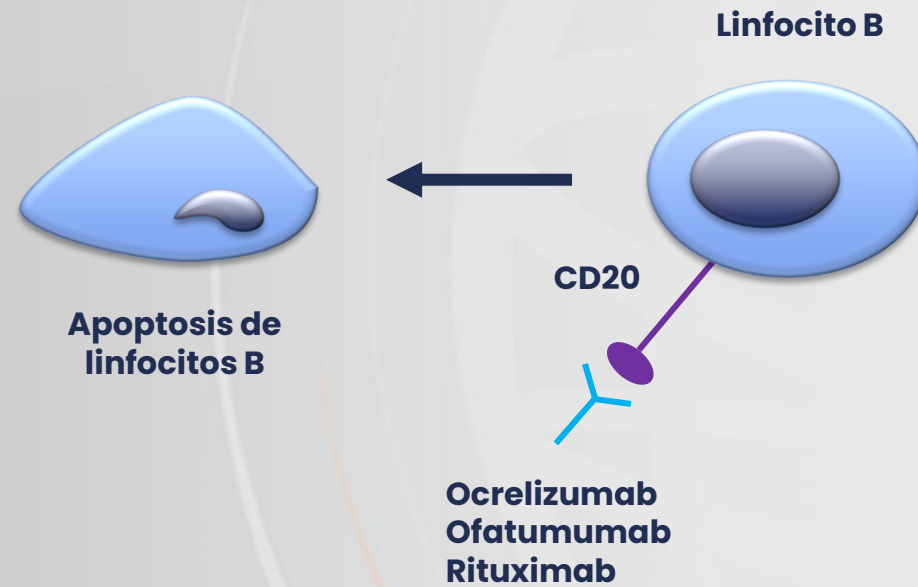
Relación cinasa-fosfatasa baja

Tratamientos citorreductores/citoinductores: Cladribina

El subestudio MAGNIFY-MS investigó los subtipos de células y los niveles de inmunoglobulina en pacientes con esclerosis múltiple recurrente muy activa



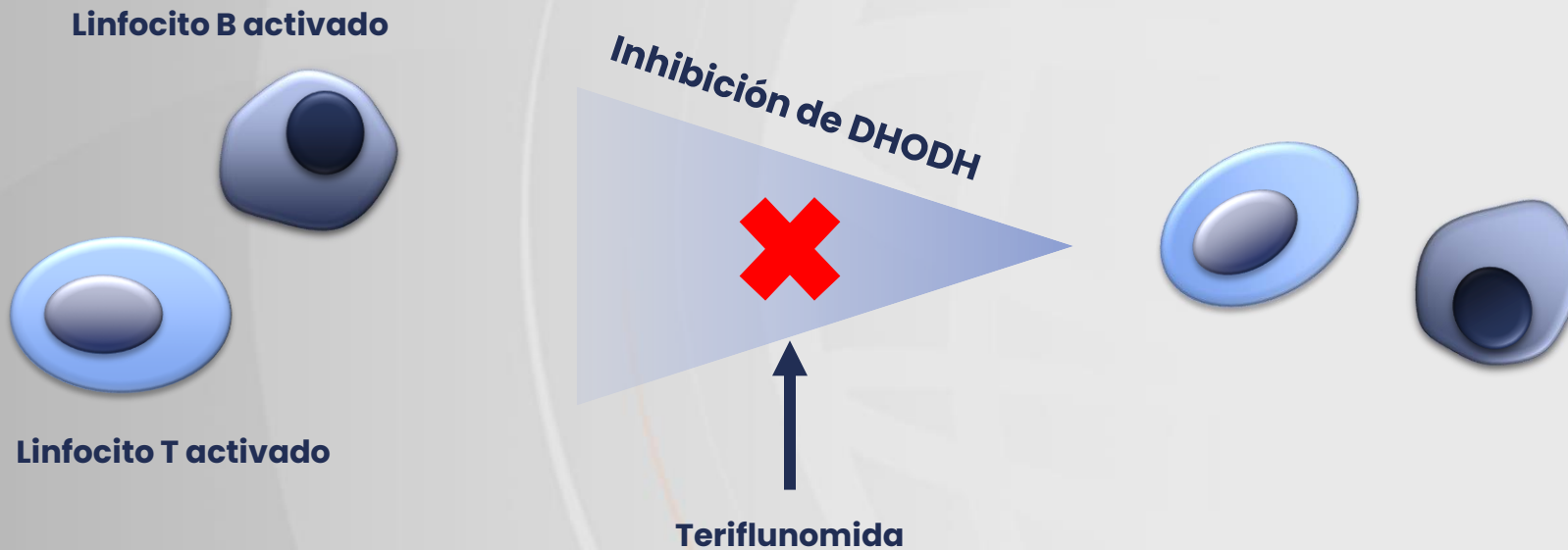
Tratamientos citorreductores/citoinductores: Anticuerpos monoclonales anti-CD20



Fármaco antiproliferativo: Teriflunomida



Tratamientos citorreductores/citoinductores: Teriflunomida



Conclusiones



Moduladores de los linfocitos Th1/2¹

- IFN- β
- Acetato de glatiramero
- Dimetilfumarato



Inhibidores de la migración de células inmunitarias²

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponesimod
- Natalizumab

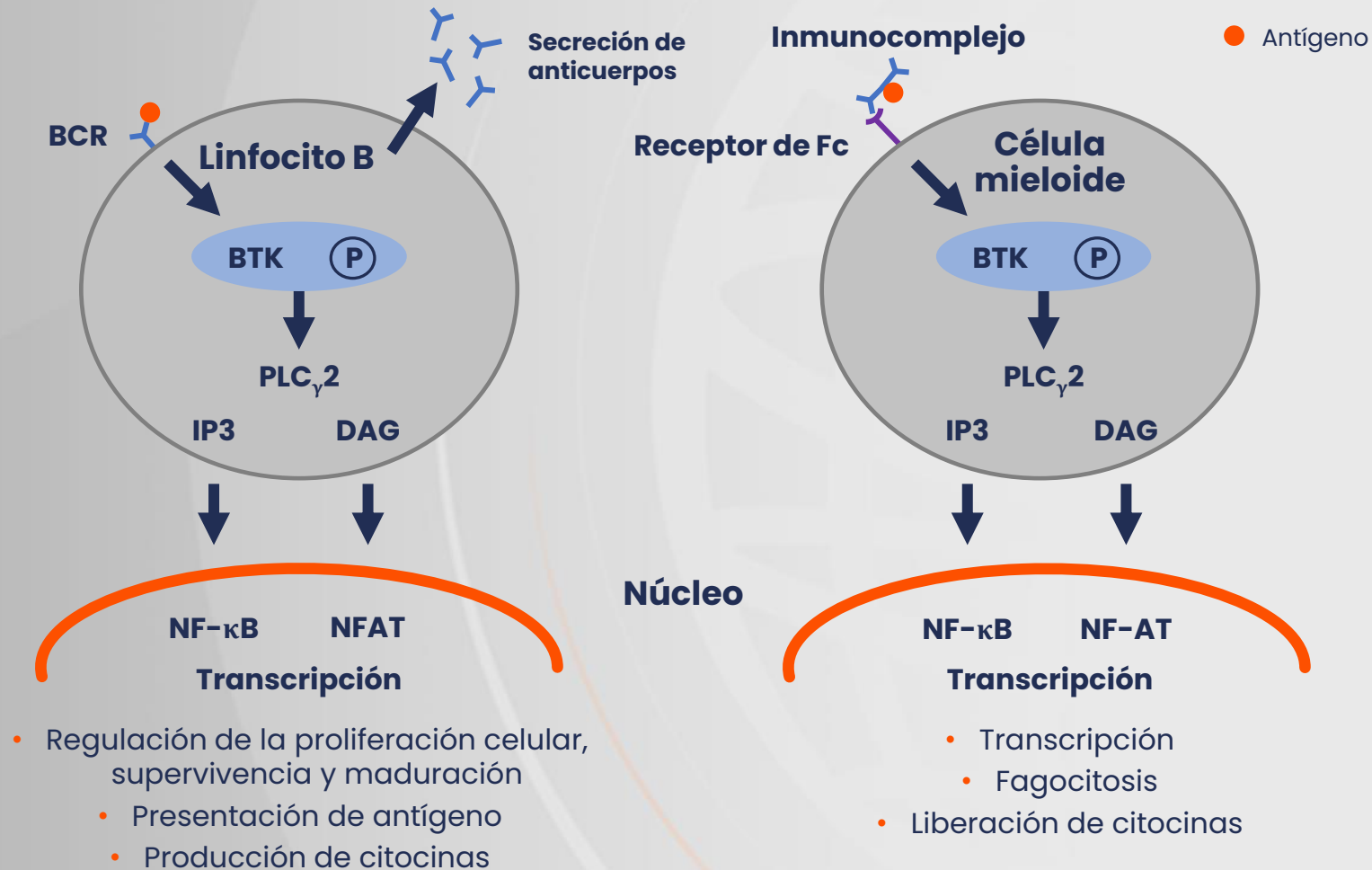


Tratamientos citorreductores/citoinductores^{3,4}

- Cladribina
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Teriflunomida

Una nueva diana terapéutica: Tirosina cinasa de Bruton

Mecanismo de acción de las BTK



Comparación de inhibidores de BTK

BTKi	IC50 ¹	Unión química ¹	Selectividad ¹
Evobrutinib	37,97	Covalente, irreversible	Se dirige a la BTK selectivamente
Tolebrutinib	0,4–0,79	Covalente, irreversible	Se une a 12 de 250 tirosinas cinasas con 1 mMol
Orelabrutinib	1,6	Covalente, irreversible	Solo BTK (inhibición de >90 %)
Fenebrutinib	2,37	No covalente, reversible	Se dirige a 2 de 286 cinasas

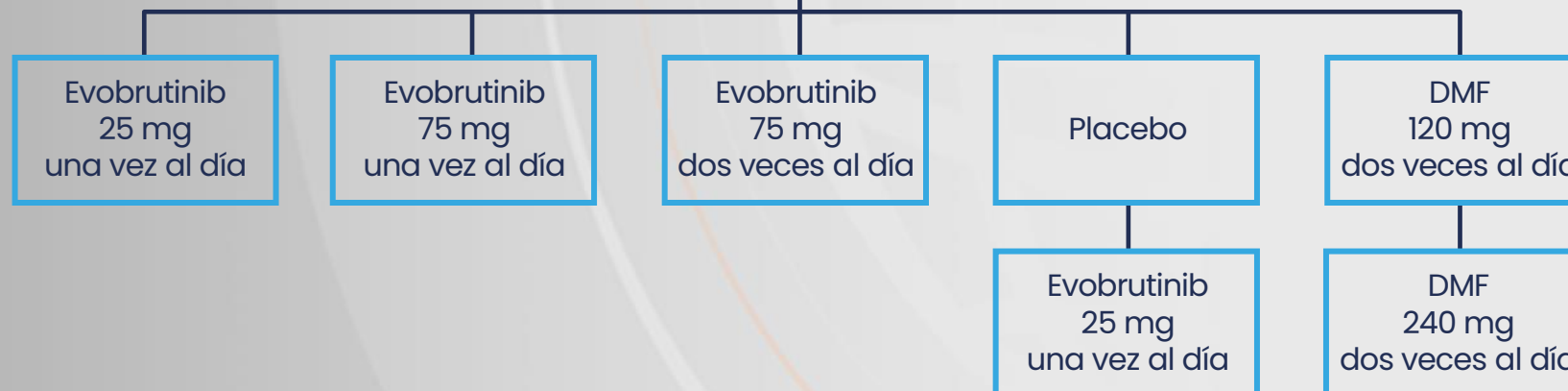
Se cree que la penetración en el SNC varía entre los inhibidores de BTK, pero aún se debe confirmar en humanos²

NCT02975349: Evobrutinib



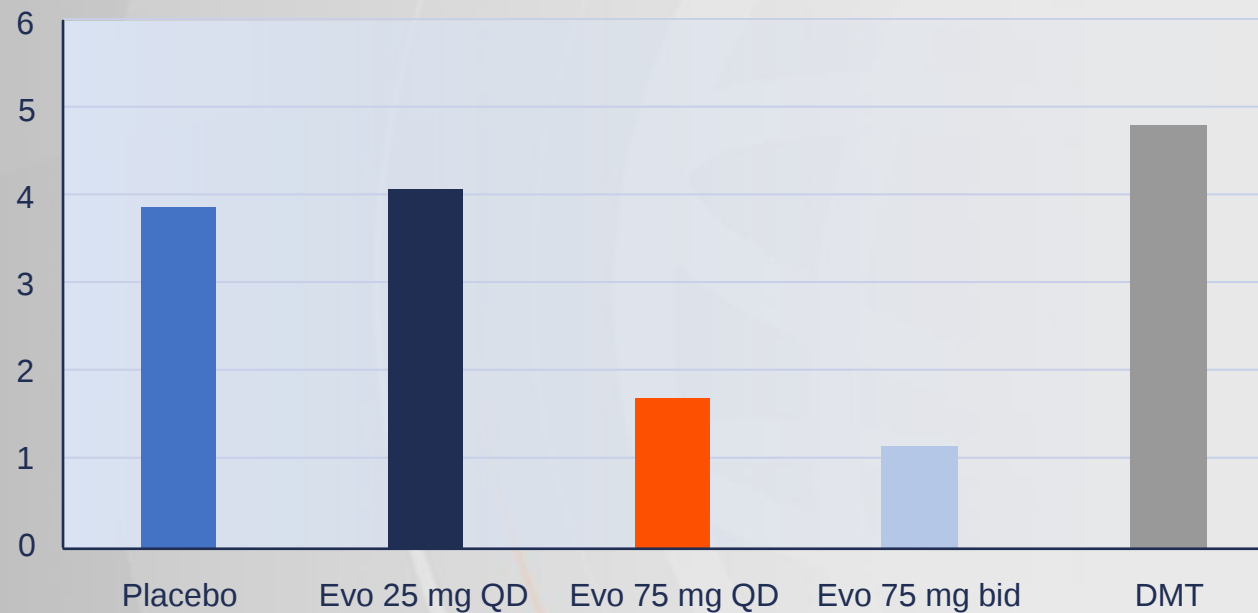
- Ensayo de fase II aleatorizado
- Esclerosis múltiple recurrente
- Criterio principal de valoración:
 - Número total de lesiones por contraste de gadolinio
- Criterios de valoración secundarios clave:
 - Tasa anualizada de recaídas
 - Cambio en la EDSS con respecto al valor inicial

1:1:1:1



NCT02975349: Evobrutinib

Mediana del número total de lesiones por contraste de gadolinio en las semanas 12 a 24



No hay cambios significativos en los grupos de evobrutinib con respecto a placebo para el cambio en la EDSS y la tasa anualizada de recaídas

NCT02975349: Evobrutinib

Acontecimiento adverso	Evo 25 mg QD	Evo 75 mg QD	Evo 75 mg bid	DMF
Grado 3/4	2 %	13 %	15 %	13 %
Interrupción	6 %	11 %	13 %	4 %
Más habituales	Nasofaringitis	Aumento de la alanina aminotransferasa	Nasofaringitis	Rubor

Se están realizando dos ensayos de fase III de diseño idéntico, evolutionRMS 1 y 2 (NCT04338022² y NCT04338061³) para realizar nuevas pruebas de evobrutinib en pacientes con formas recurrentes de EM

bid, dos veces al día; DMF, dimetilfumerato; EM, esclerosis múltiple; Evo, evobrutinib; QD, una vez al día.

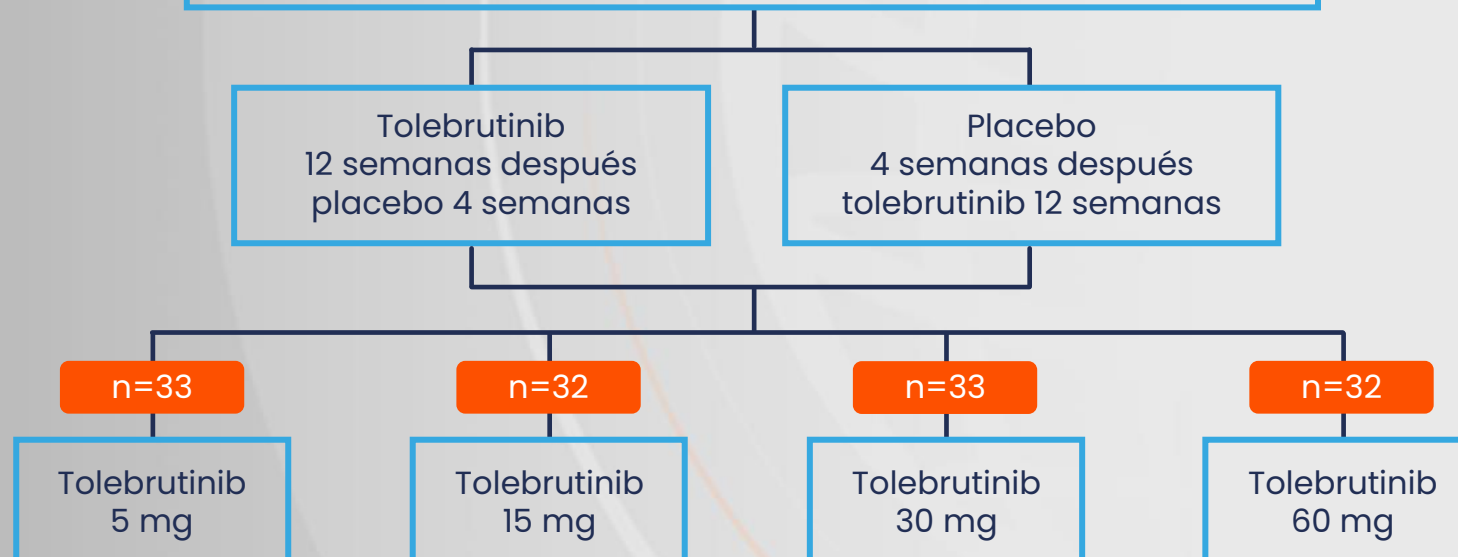
1. Montalban X, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2406–17; 2. NCT04338022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022> (último acceso el 16 de diciembre de 2022);

3. NCT04338061. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338061> (último acceso el 16 de diciembre de 2022).

NCT03889639: Tolebrutinib

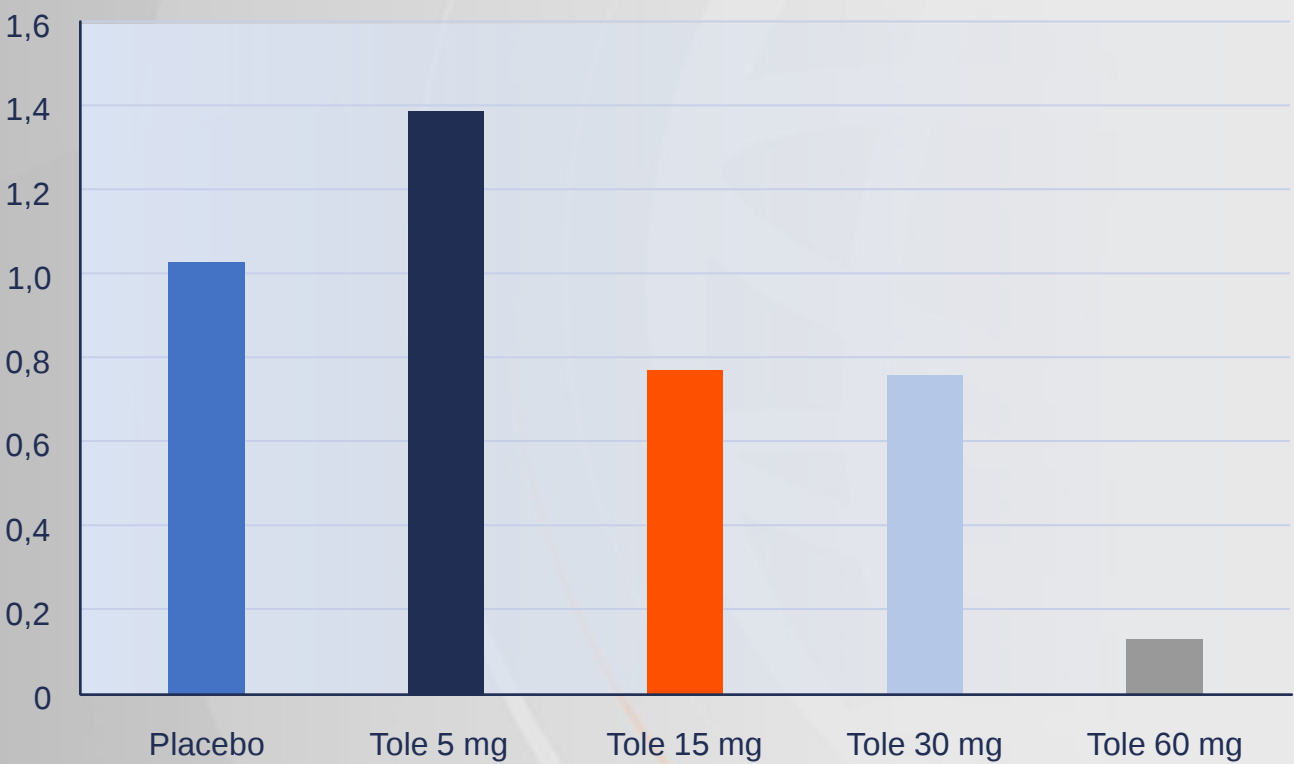


- Ensayo de fase IIb aleatorizado de 16 semanas
- Esclerosis múltiple recurrente
- Criterio principal de valoración:
 - Número de lesiones nuevas por contraste de gadolinio después de 12 semanas de tolebrutinib (cohorte 1, semana 12; cohorte 2, semana 16) en comparación con placebo administrado en la semana 4 en la cohorte 2



NCT03889639: Tolebrutinib

Mediana del número total de lesiones nuevas por contraste de gadolinio en la semana 12



Tole, tolebrutinib.
Reich DS, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:729–38.

NCT03889639: Tolebrutinib

Acontecimiento adverso	Tole 5 mg	Tole 15 mg	Tole 30 mg	Tole 60 mg
Grave	0 %	0 %	0 %	3 %
Interrupción	0 %	0 %	0 %	0 %
Más habituales	Infección de vías respiratorias altas y edema periférico	Cefalea	Dolor de espalda	Cefalea

Se están realizando dos ensayos de fase III, GEMINI 1 y 2 (NCT04410978² y NCT04410991³) para probar tolebrutinib frente a teriflunomida en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple

Tole, tolebrutinib.

1. Reich DS, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:729–38; 2. NCT 04410978. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410978> (último acceso el 16 de diciembre de 2022);

3. NCT 04410991. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410991> (último acceso el 16 de diciembre de 2022).

Fenebrutinib

Identificador ClinicalTrials.gov	Fase	Indicación	Fármacos	Finalización estimada
NCT04586023 ¹	III	Esclerosis múltiple recurrente	Fenebrutinib vs. teriflunomida vs. placebo	Octubre de 2025
NCT04586010 ²	III	Esclerosis múltiple recurrente	Fenebrutinib vs. teriflunomida vs. placebo	Diciembre de 2025
NCT04544449 ³	III	Esclerosis múltiple progresiva primaria	Fenebrutinib vs. ocrelizumab vs. placebo	Enero de 2026

1. NCT04586023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04586023> (último acceso el 16 de diciembre de 2022);
2. NCT04586010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586010> (último acceso el 16 de diciembre de 2022);
3. NCT04544449. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544449> (último acceso el 16 de diciembre de 2022).

Otros inhibidores de BTK

Identificador ClinicalTrials.gov	Fase	Indicación	Fármacos	Finalización estimada
NCT05147220¹	III	Esclerosis múltiple recurrente	Remibrutinib vs. teriflunomida	Octubre de 2025
NCT05156281²	III	Esclerosis múltiple recurrente	Remibrutinib vs. teriflunomida	Octubre de 2025
NCT04711148³	II	Esclerosis múltiple recurrente-remitente	Orelabrutinib vs. placebo	Julio de 2023

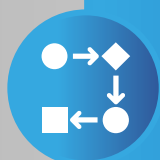
BTK, tirosina cinasa de Bruton.

1. NCT05147220. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05147220> (último acceso el 5 de enero de 2022);

2. NCT05156281. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05156281> (último acceso el 5 de enero de 2022);

3. NCT04711148. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04711148> (último acceso el 5 de enero de 2022).

Conclusiones



A través de la señalización secuencia abajo, la BTK regula la expresión de varios genes que son cruciales para la supervivencia y proliferación de los linfocitos B, y la expresión de quimiocinas y citocinas¹



Evobrutinib y tolebrutinib:

- Se están realizando resultados de fase II^{2,3} y estudios de fase III⁴⁻⁷

Fenebrutinib, relabrutinib, remibrutinib y orelabrutinib:

- Se están realizando estudios de fase II y III⁸⁻¹³



Las posibles ventajas de los inhibidores de BTK de molécula pequeña en comparación con las terapias existentes incluyen la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica para dirigirnos a los sistemas inmunitarios tanto adaptativos como innatos (microglía)

BTK, tirosina cinasa 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 los ensayos clínicos se pueden buscar por número NCT en www.clinicaltrials.gov.