

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



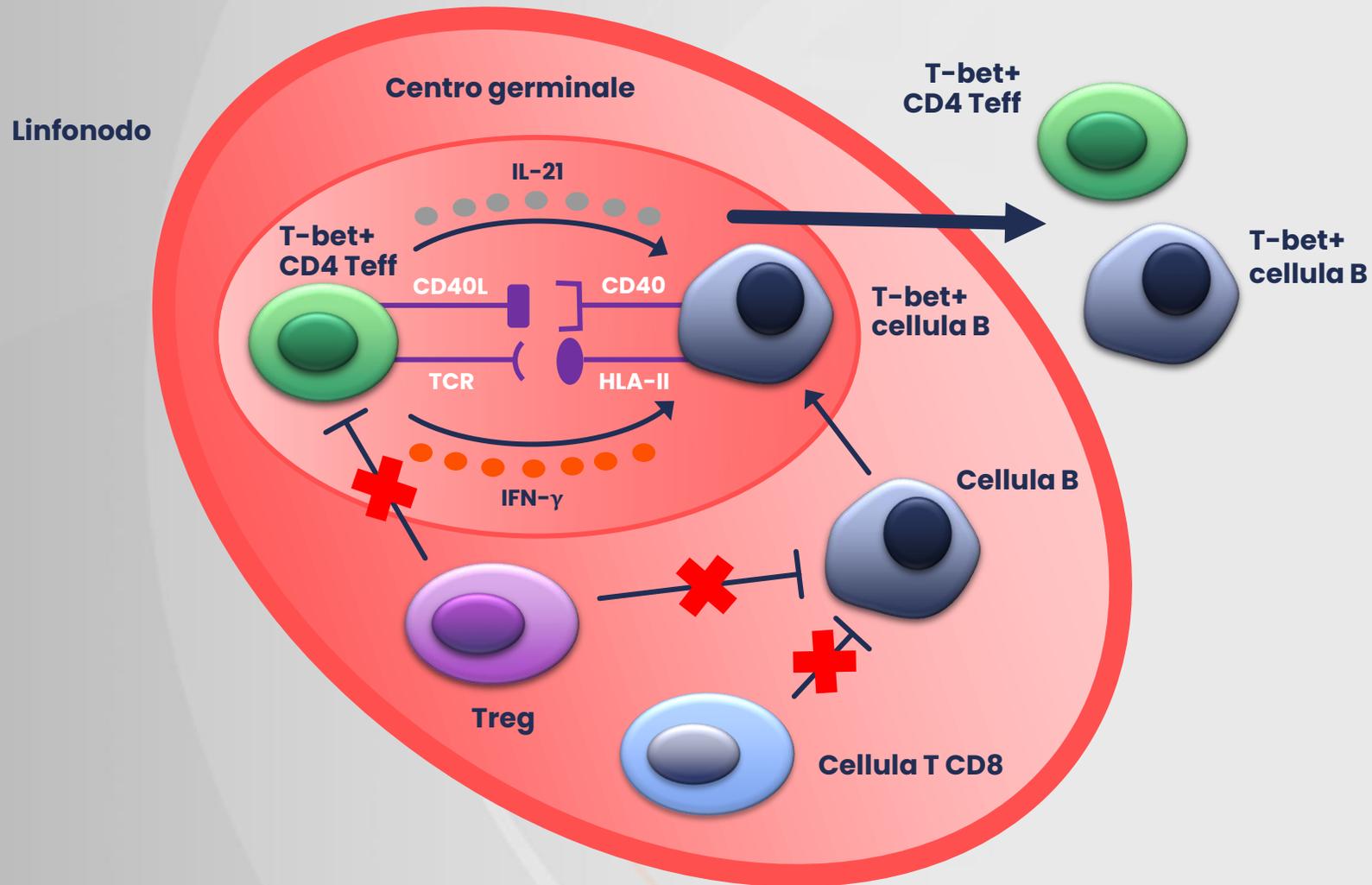
Prof. Tobias Derfuss
Dipartimento di Neurologia
Ospedale universitario di Basilea
Svizzera

Esclusione di responsabilità

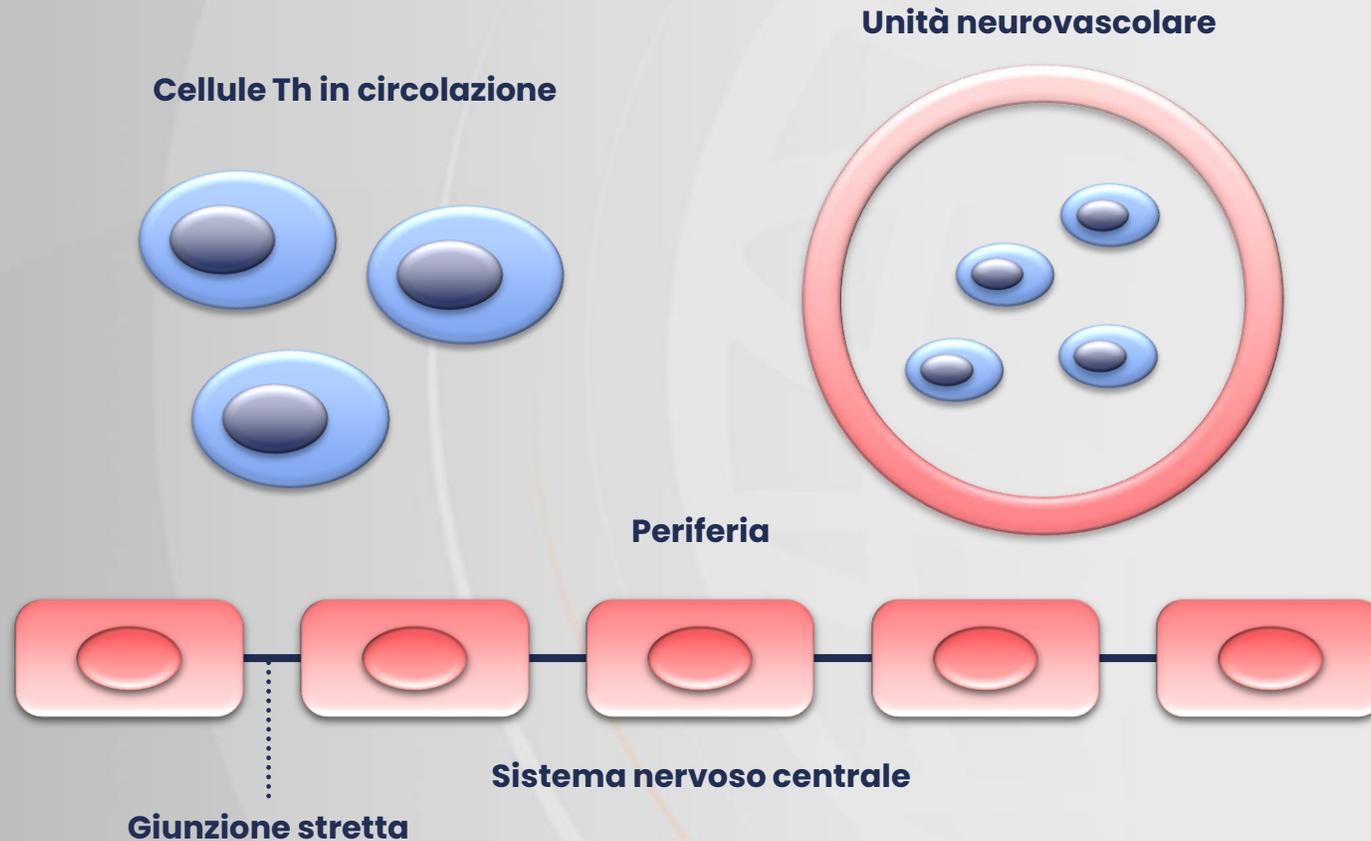
- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dai docenti; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al 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

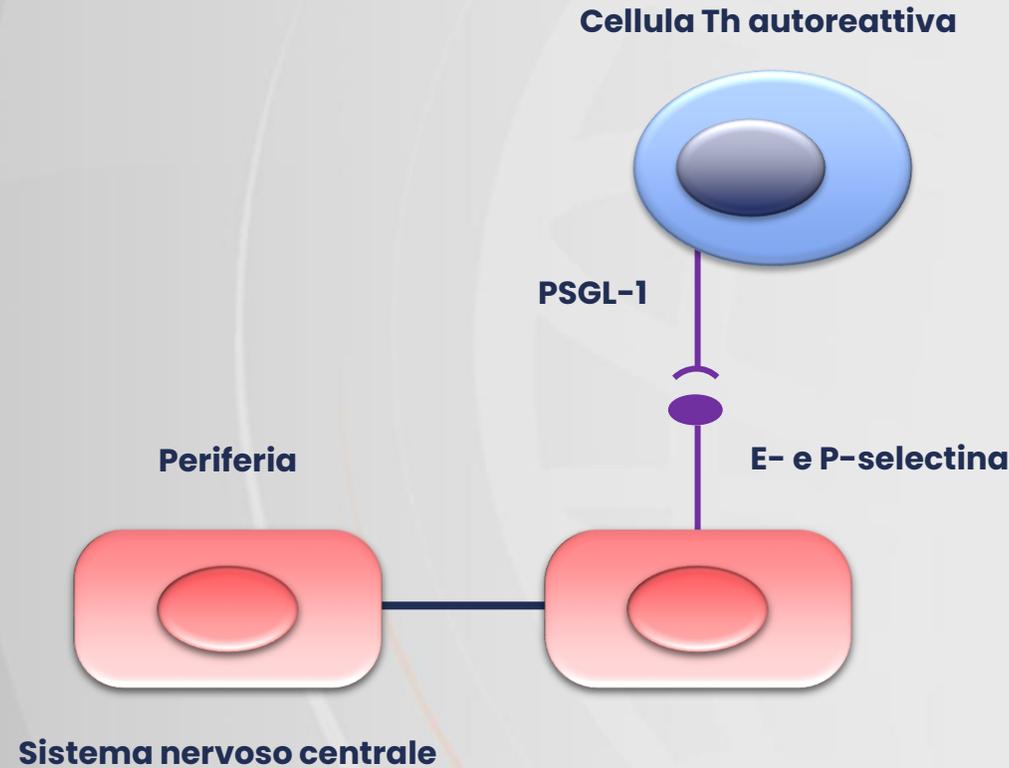
Fasi principali della patogenicità nella sclerosi multipla: cellule B e T



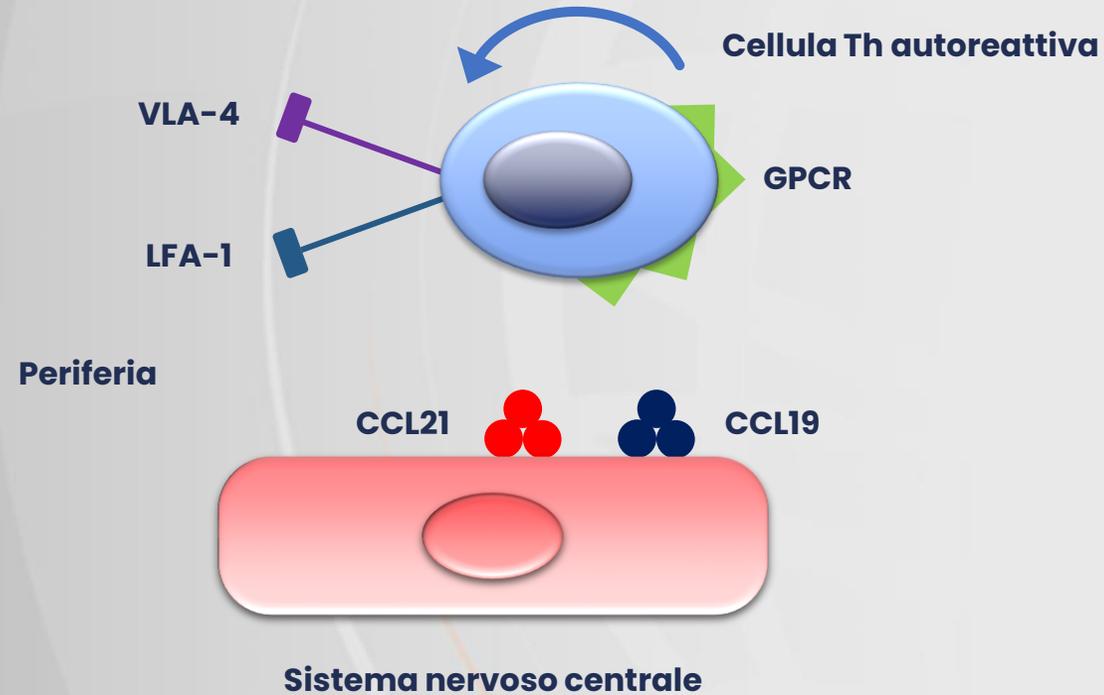
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica



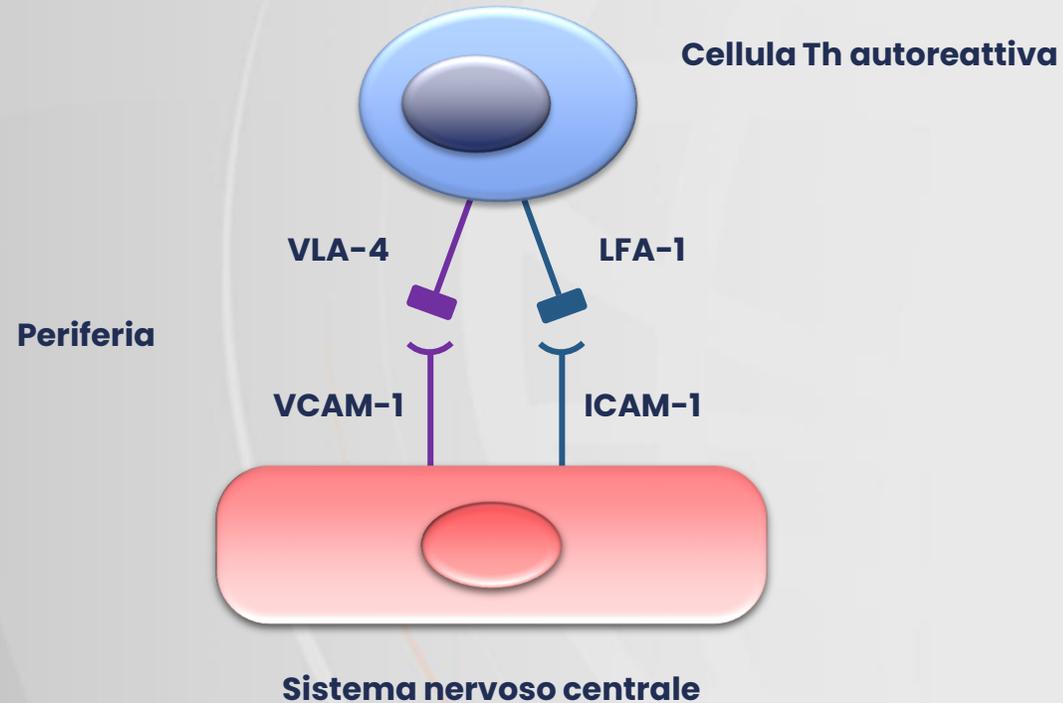
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica - incatenamento



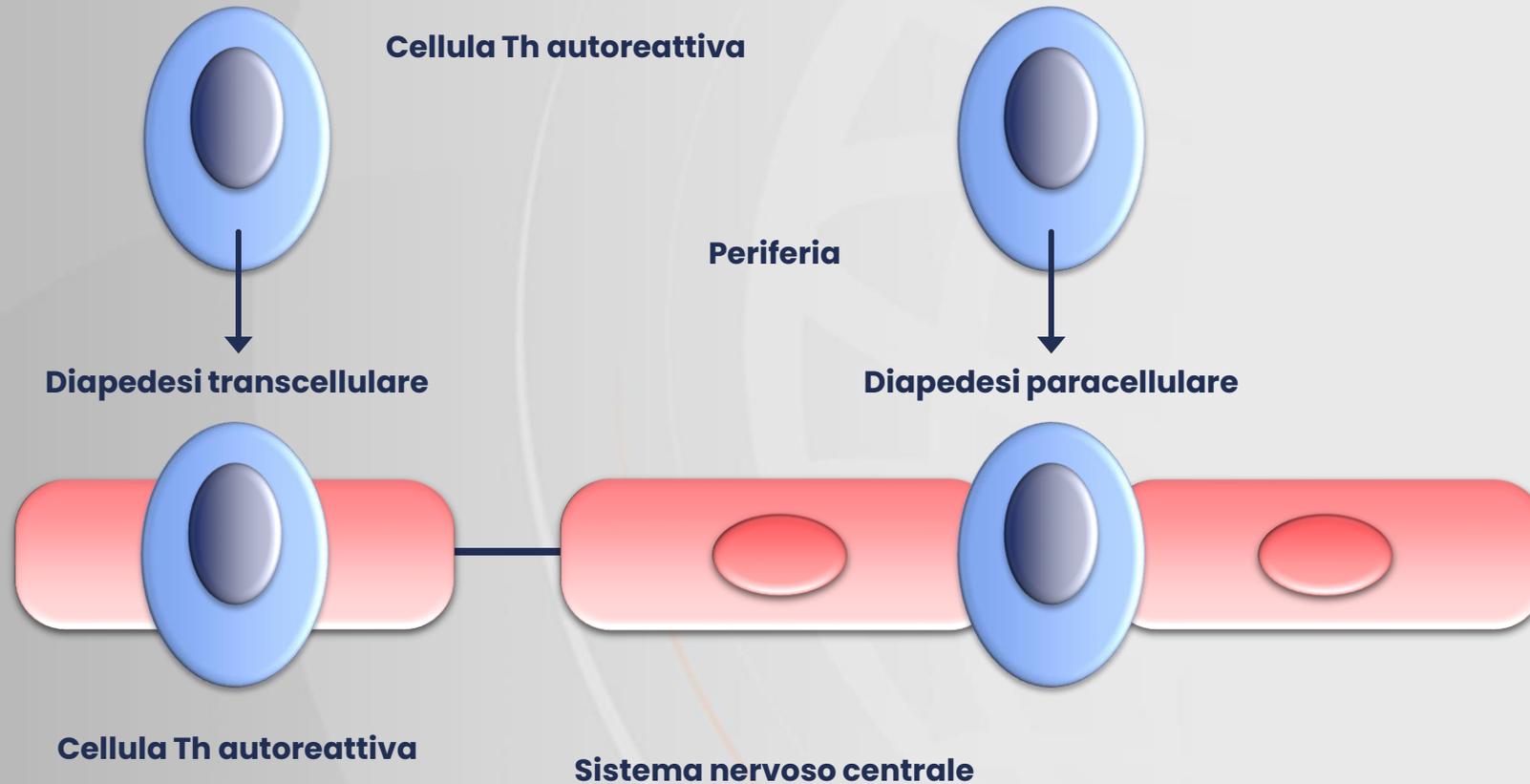
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: interruzione della barriera emato-encefalica - rotolamento



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



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

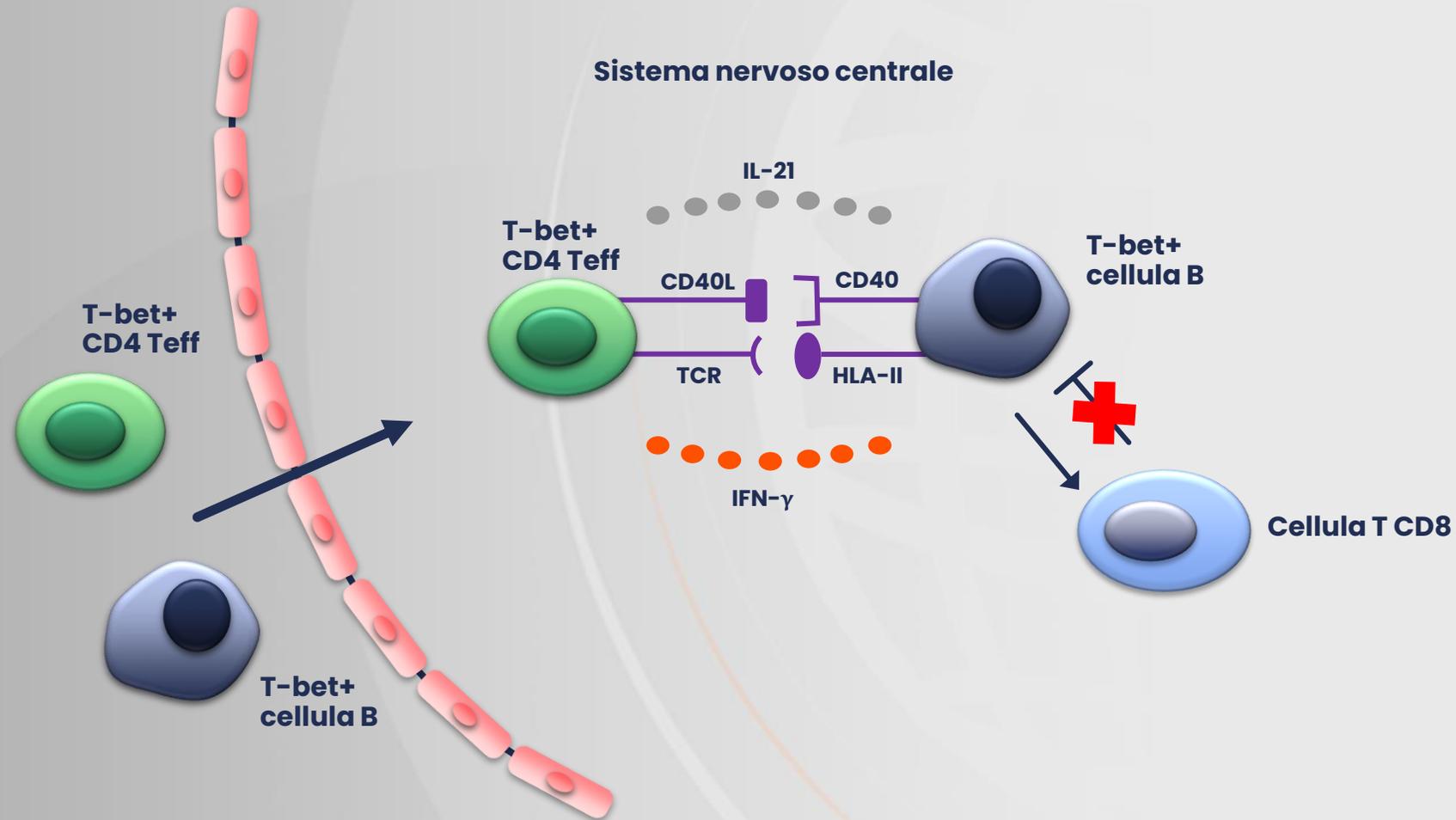


Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: un ruolo per le cellule endoteliali microvascolari cerebrali?

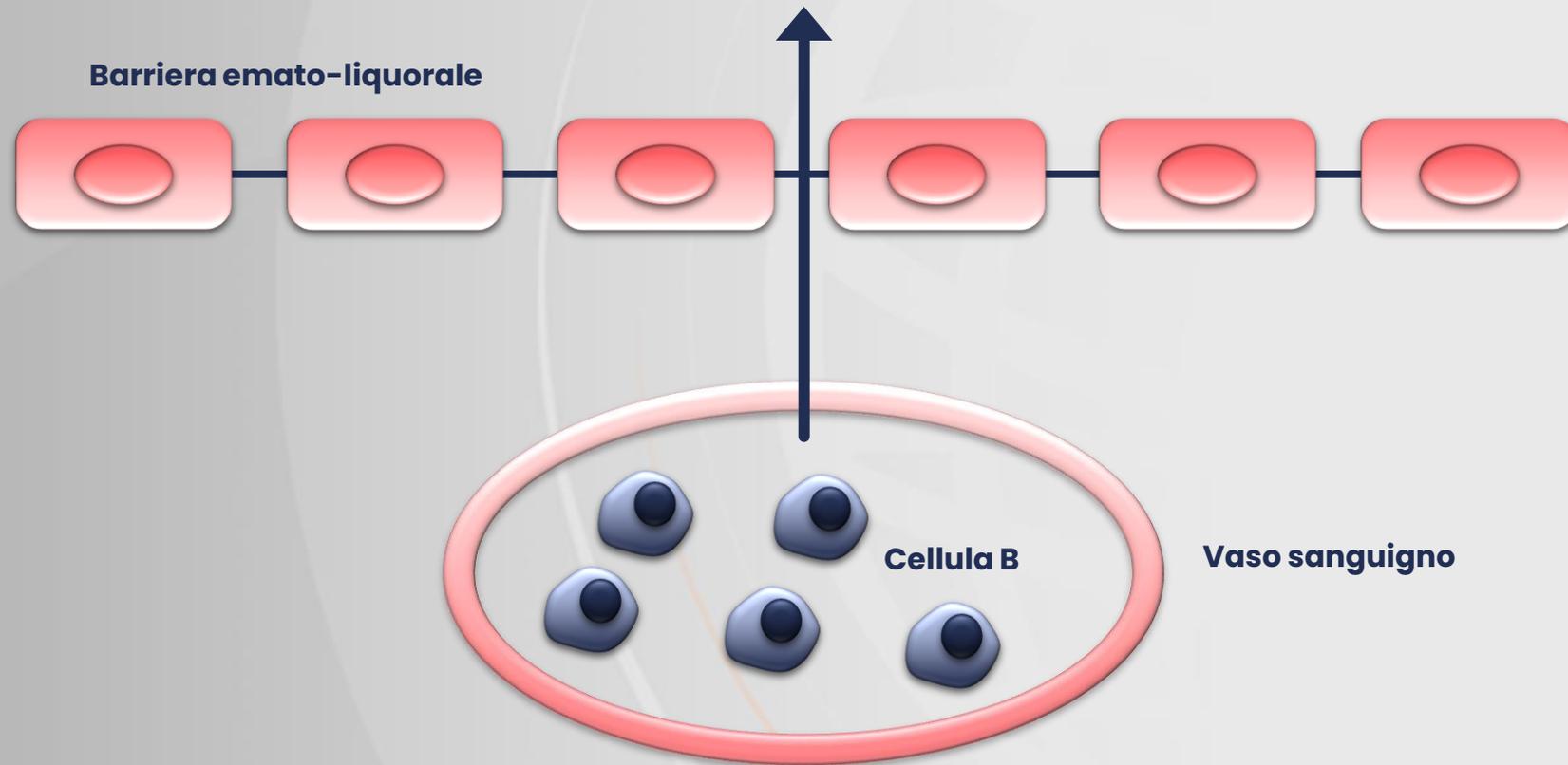
Un *modello in vitro* della barriera emato-encefalica che utilizza cellule di pazienti affetti da SM ha mostrato una compromissione dell'integrità delle giunzioni, proprietà della barriera e attività della pompa di efflusso

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

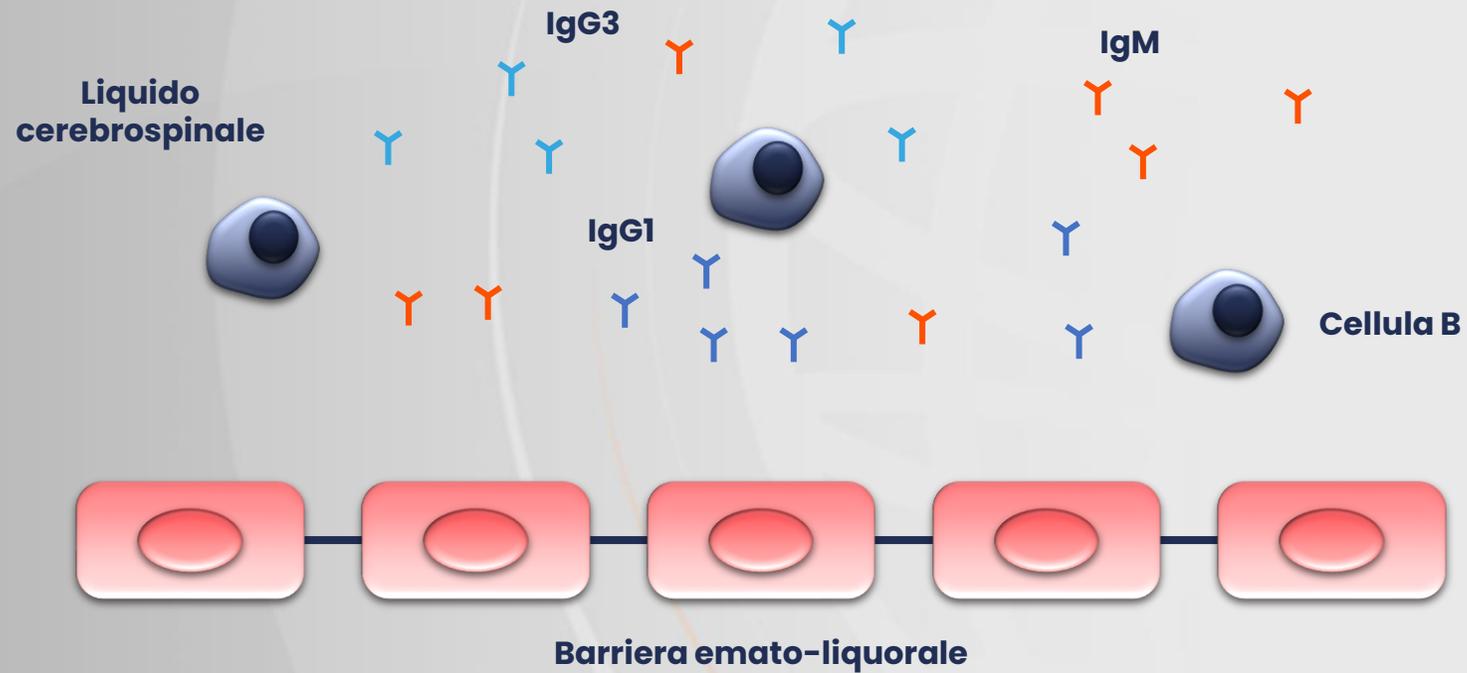
Fasi patogene chiave della sclerosi multipla: infiltrazione del sistema nervoso centrale



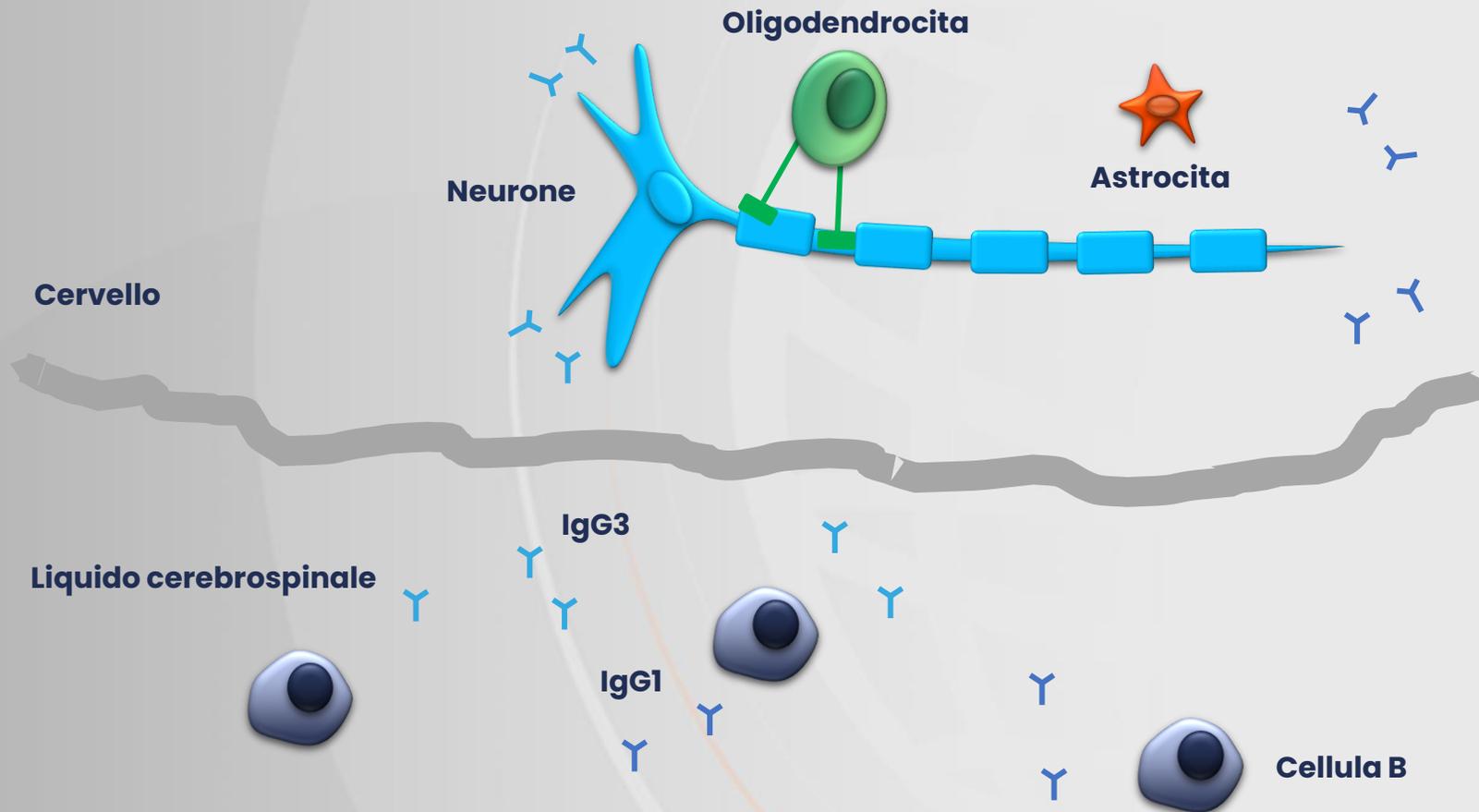
Sclerosi multipla mediata da anticorpi: migrazione attraverso la barriera emato-encefalica



Sclerosi multipla mediata da anticorpi: produzione di anticorpi

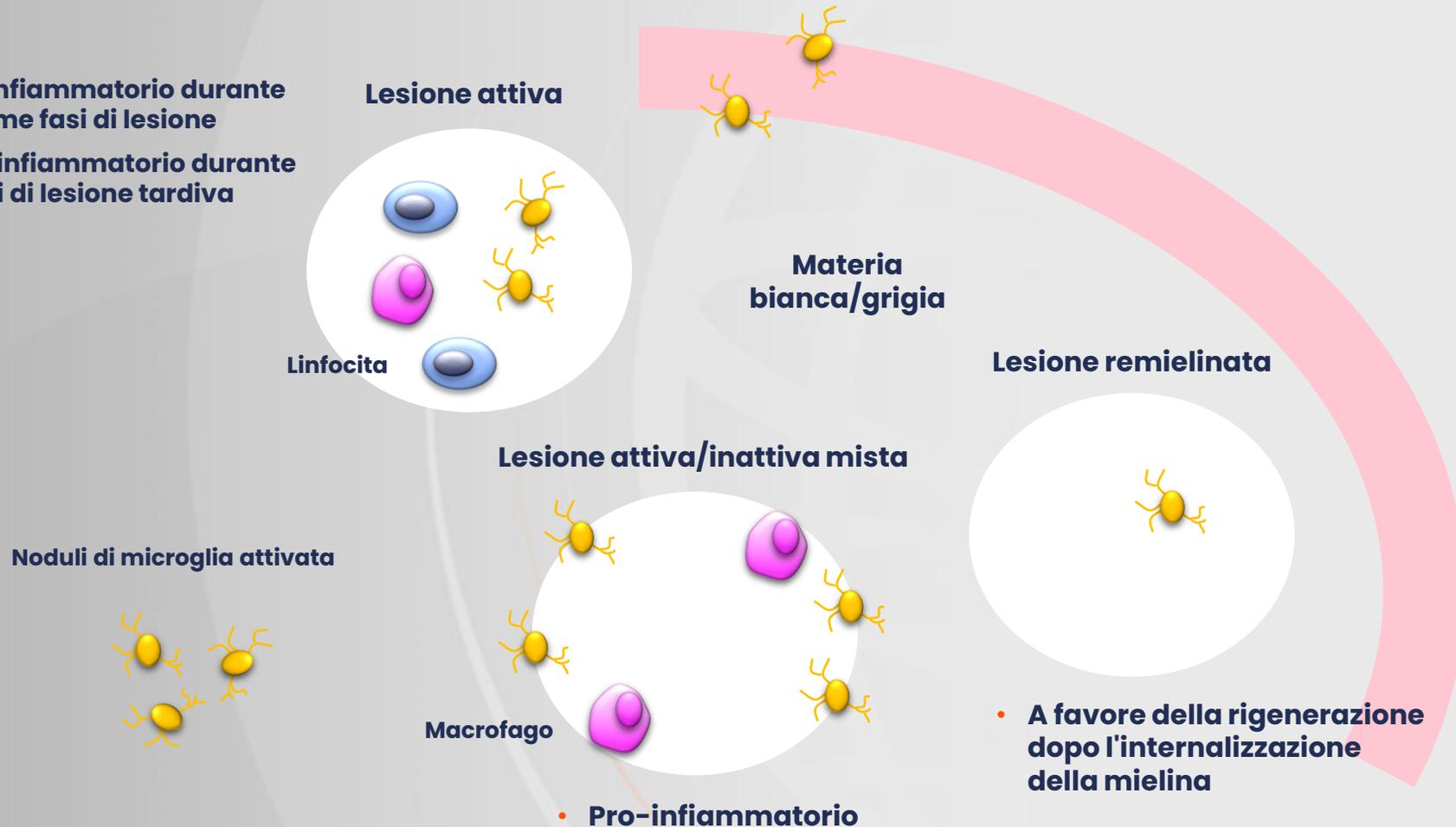


Sclersi multipla mediata da anticorpi

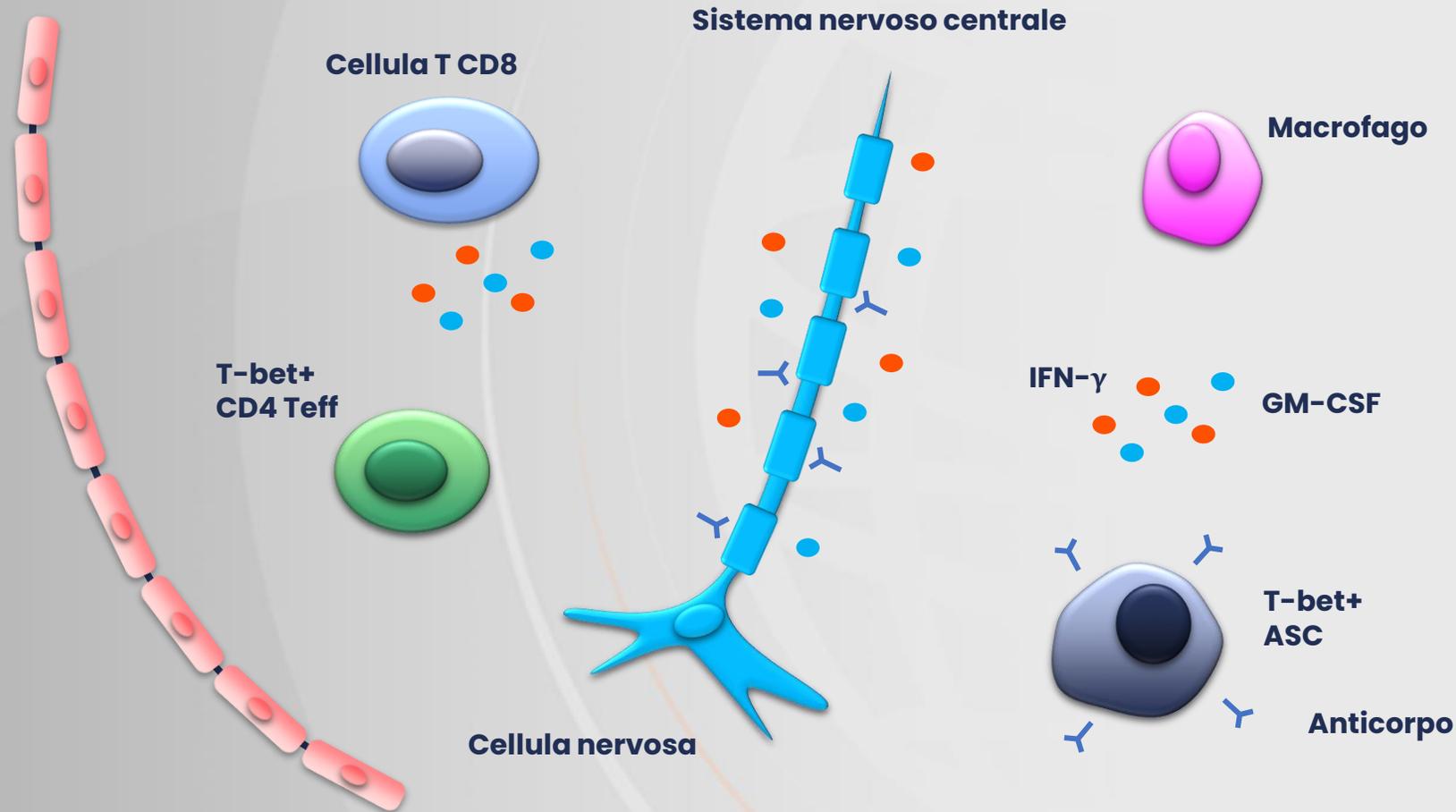


Ruolo della microglia nella patologia della sclerosi multipla

- 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



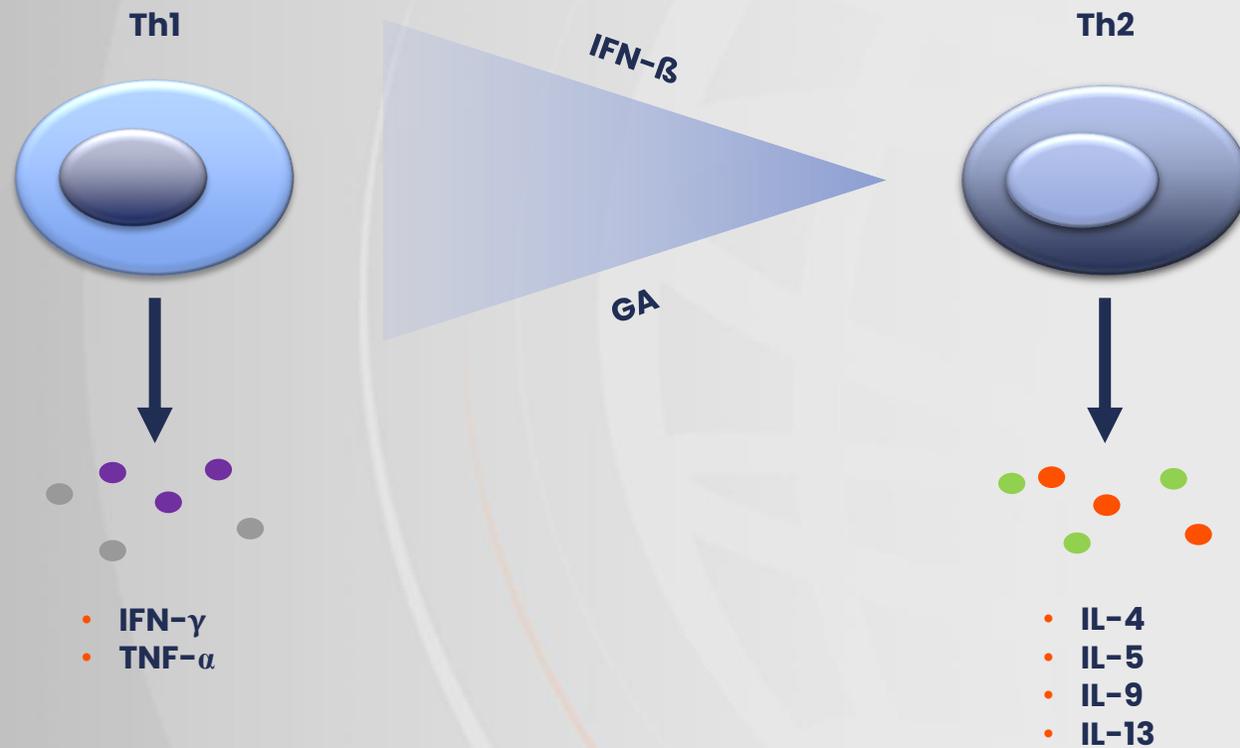
Le microglia sono presenti in tutte le fasi della formazione di lesioni come fattore di infiammazione, ma svolgono anche un ruolo importante nella remielinazione e nella limitazione delle risposte infiammatorie³



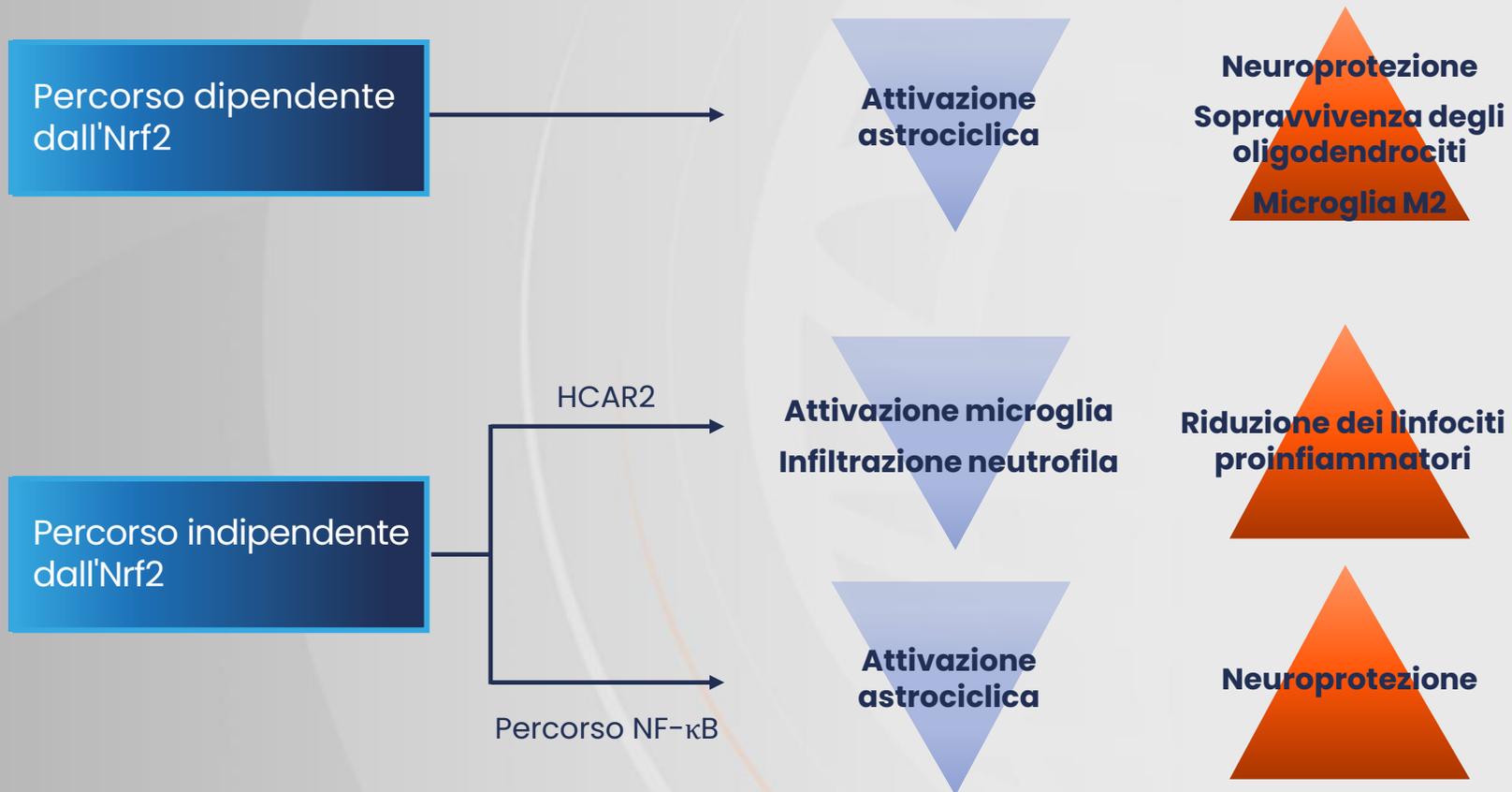
Gli anticorpi esercitano effetti primari e patogeni nello sviluppo della sclerosi multipla⁴

Meccanismi patogeni come target terapeutici

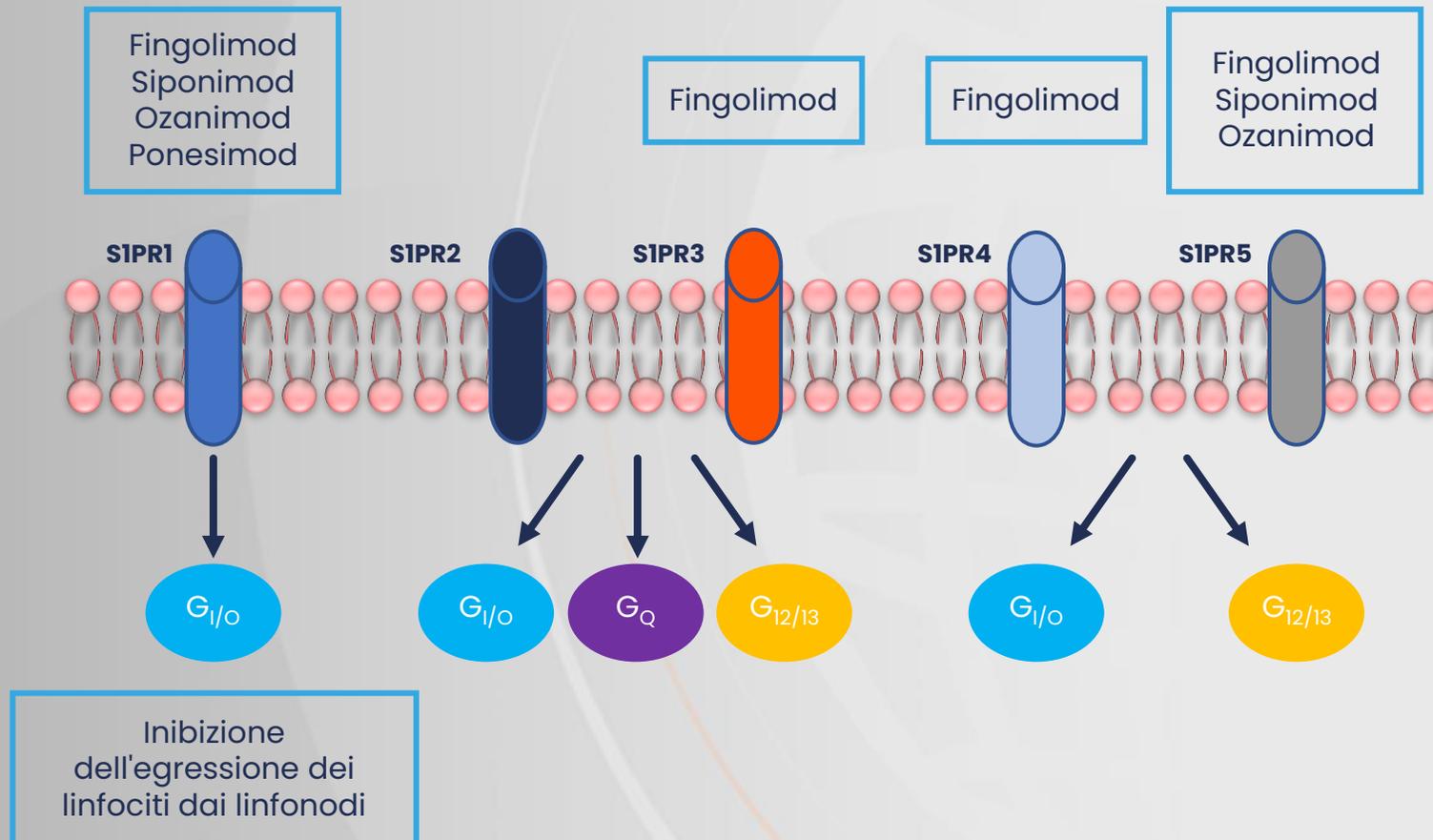
Modulatori di mediatori infiammatori: IFN- β e glatiramer acetato



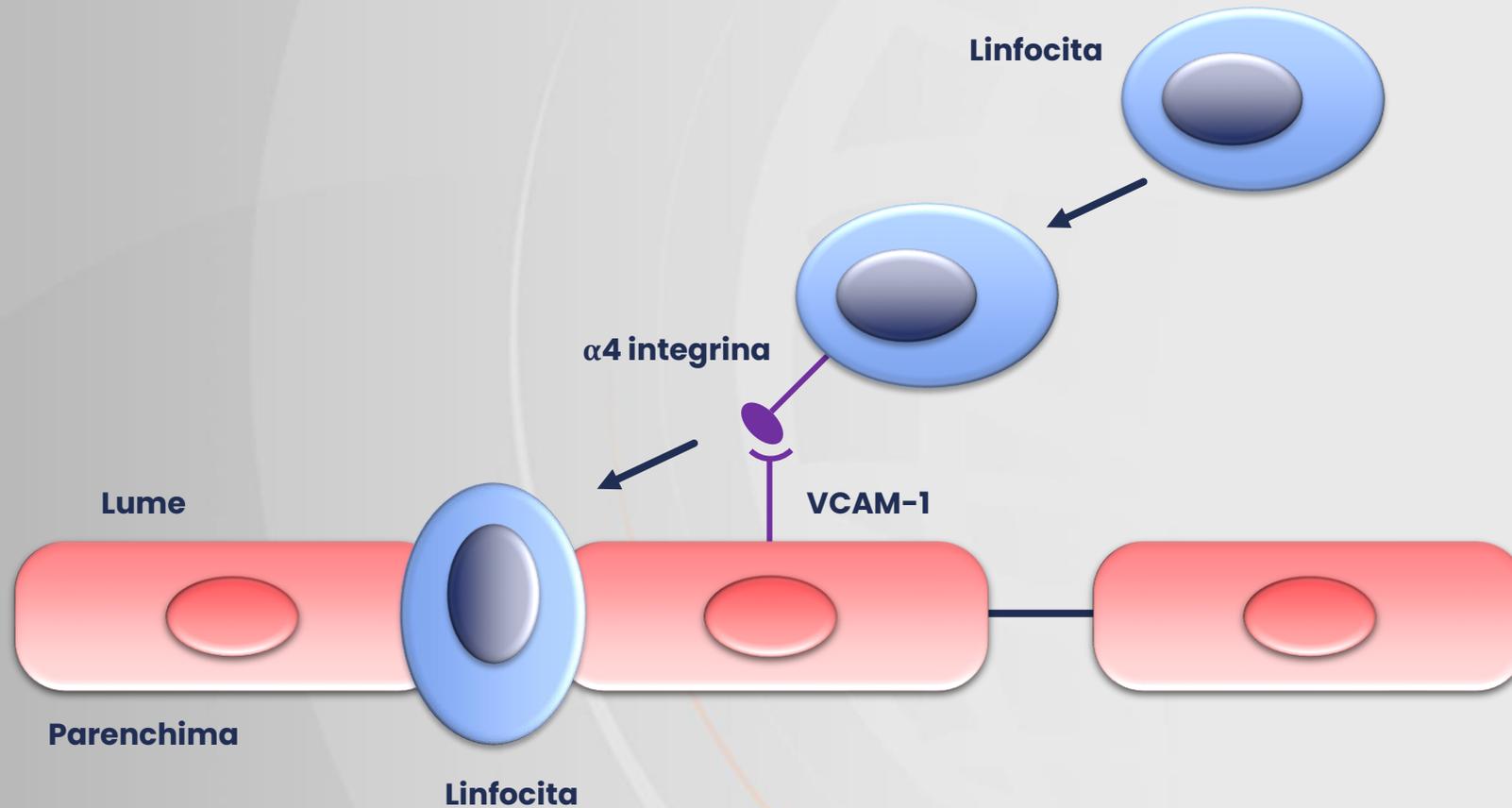
Modulatori dei mediatori infiammatori: dimetilfumarato



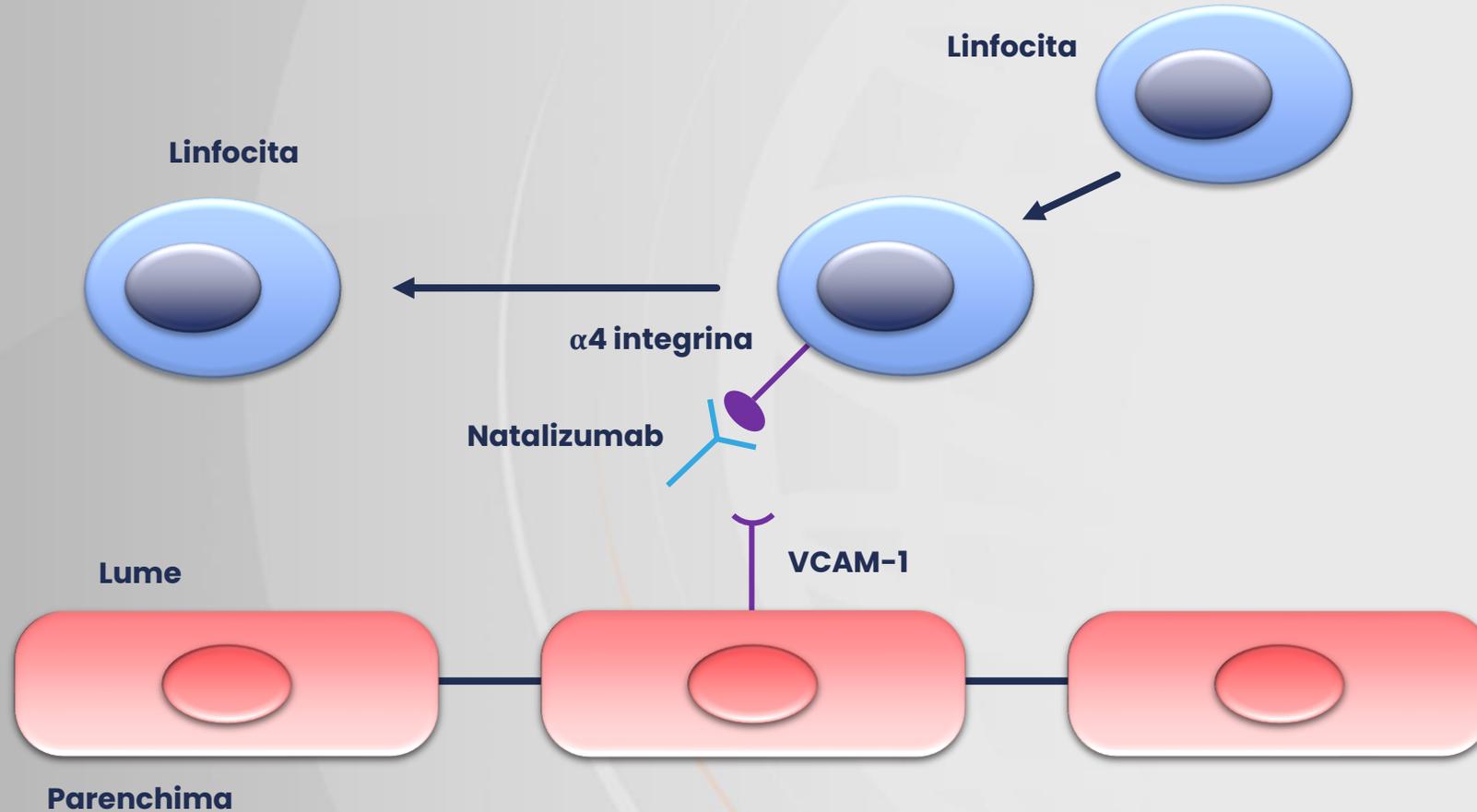
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: modulatori del recettore S1P



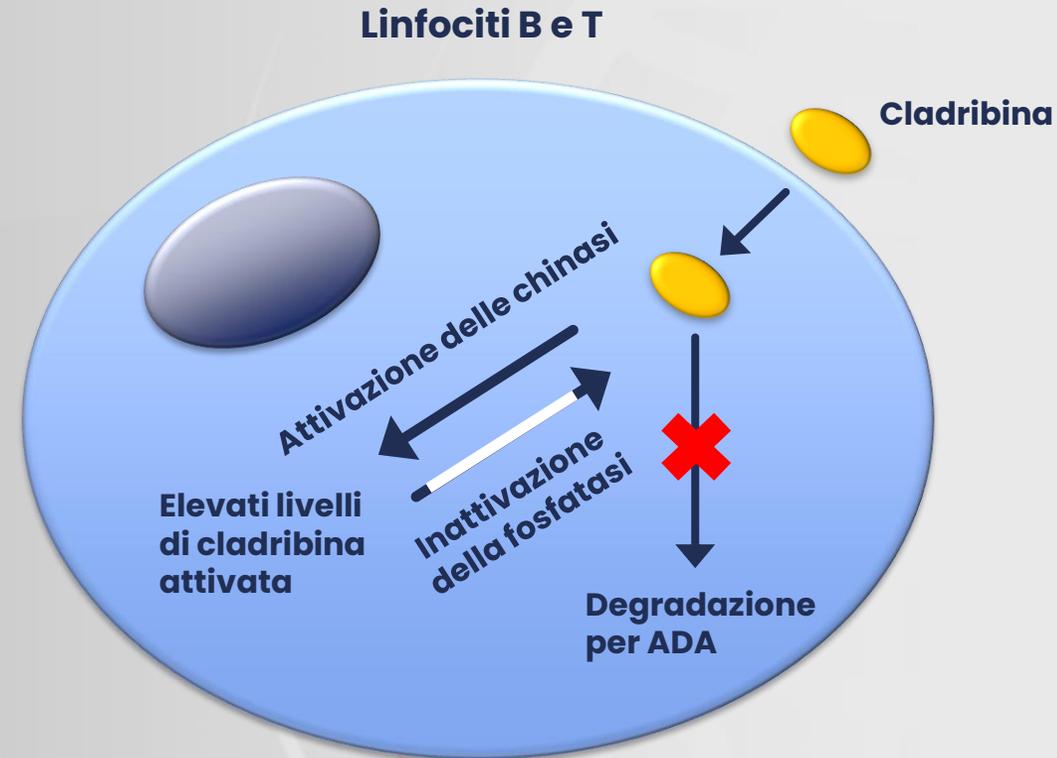
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: natalizumab



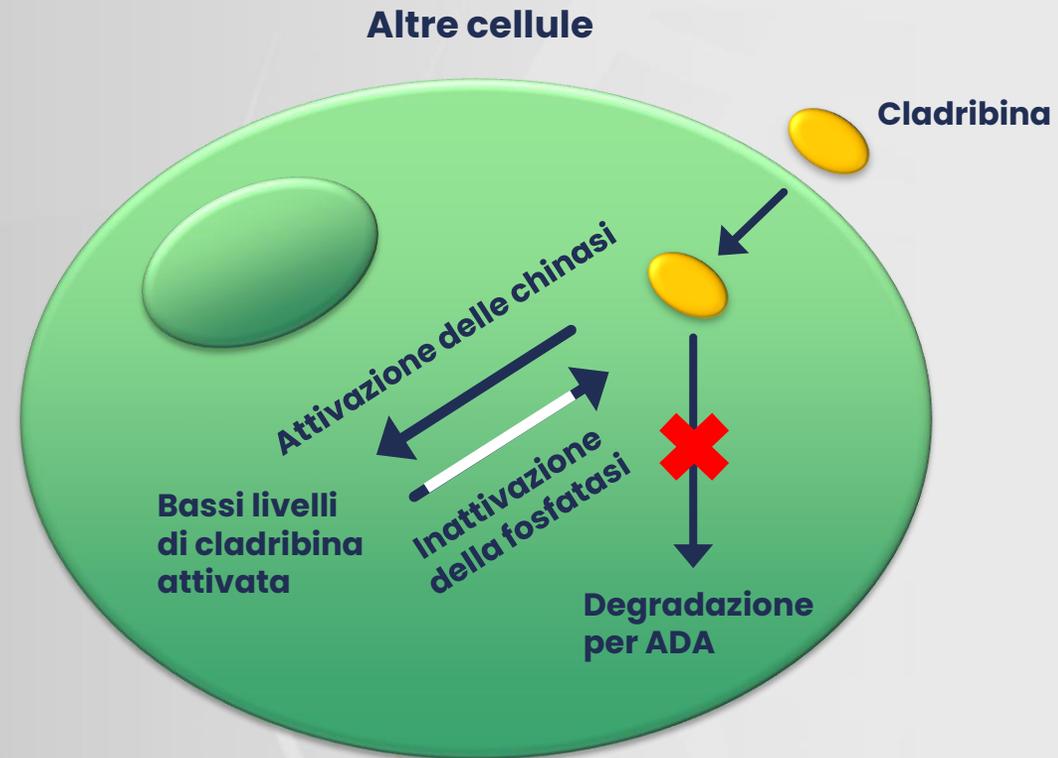
Inibitori della migrazione cellulare immunitaria: natalizumab



Terapie di deplezione/induzione cellulare: cladribina



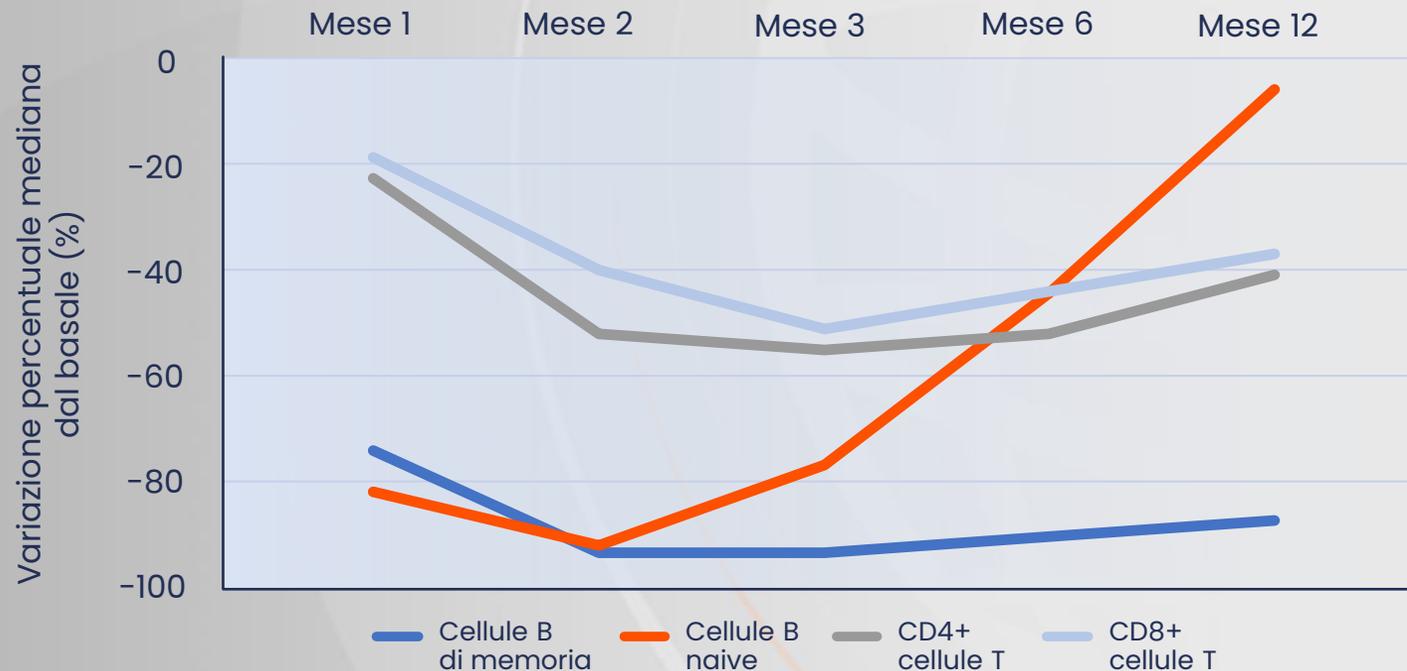
Terapie di deplezione/induzione cellulare: cladribina



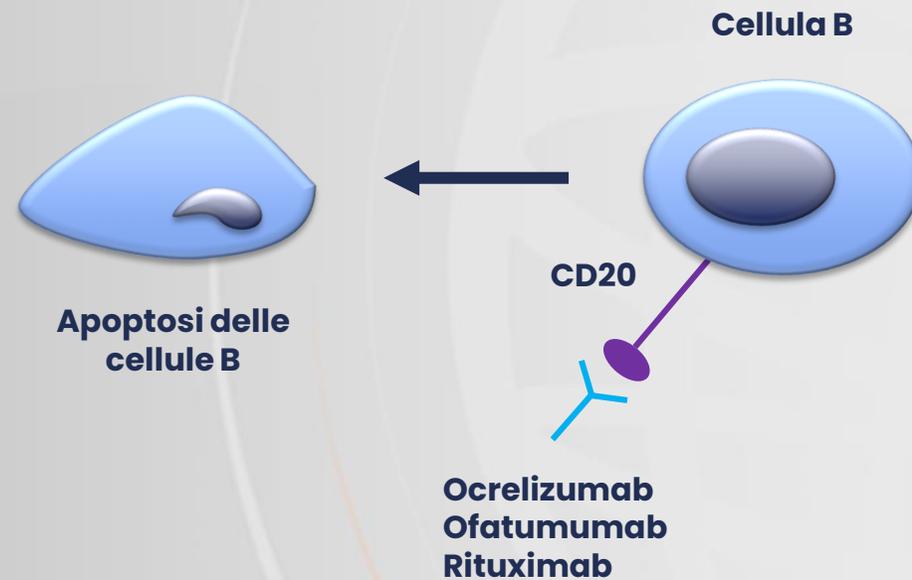
Basso rapporto chinasi / fosfatasi

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



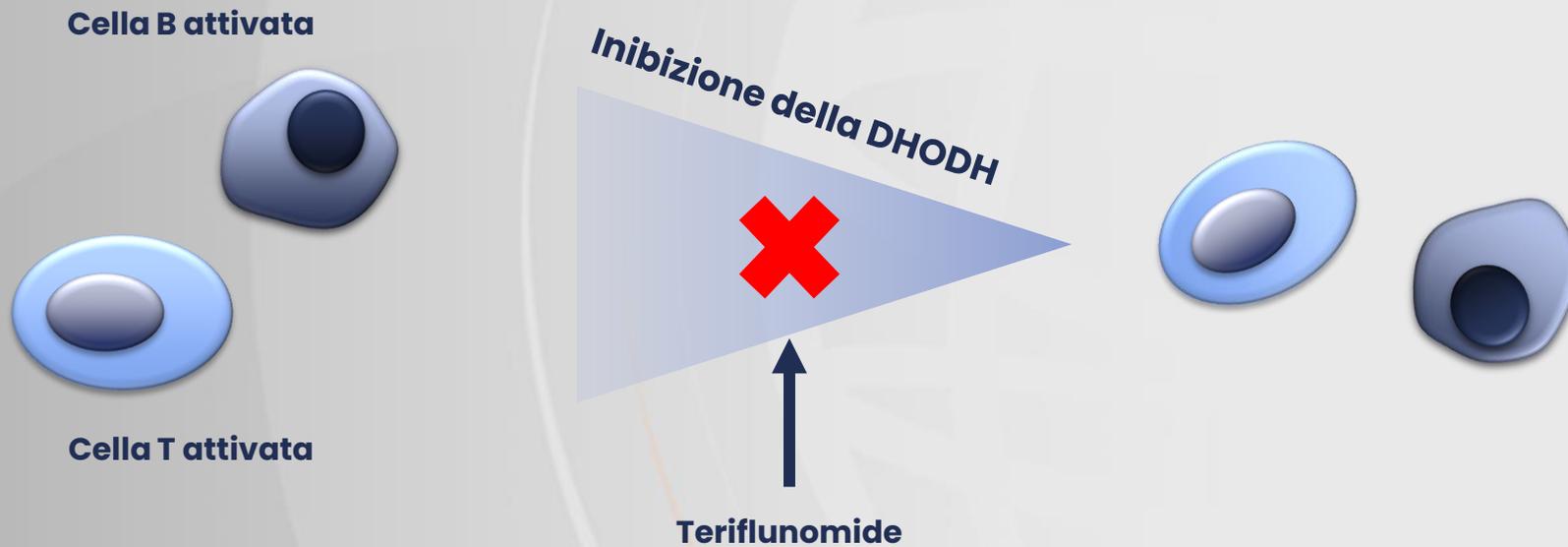
Terapie di deplezione/induzione cellulare: anticorpi monoclonali Anti-CD20



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

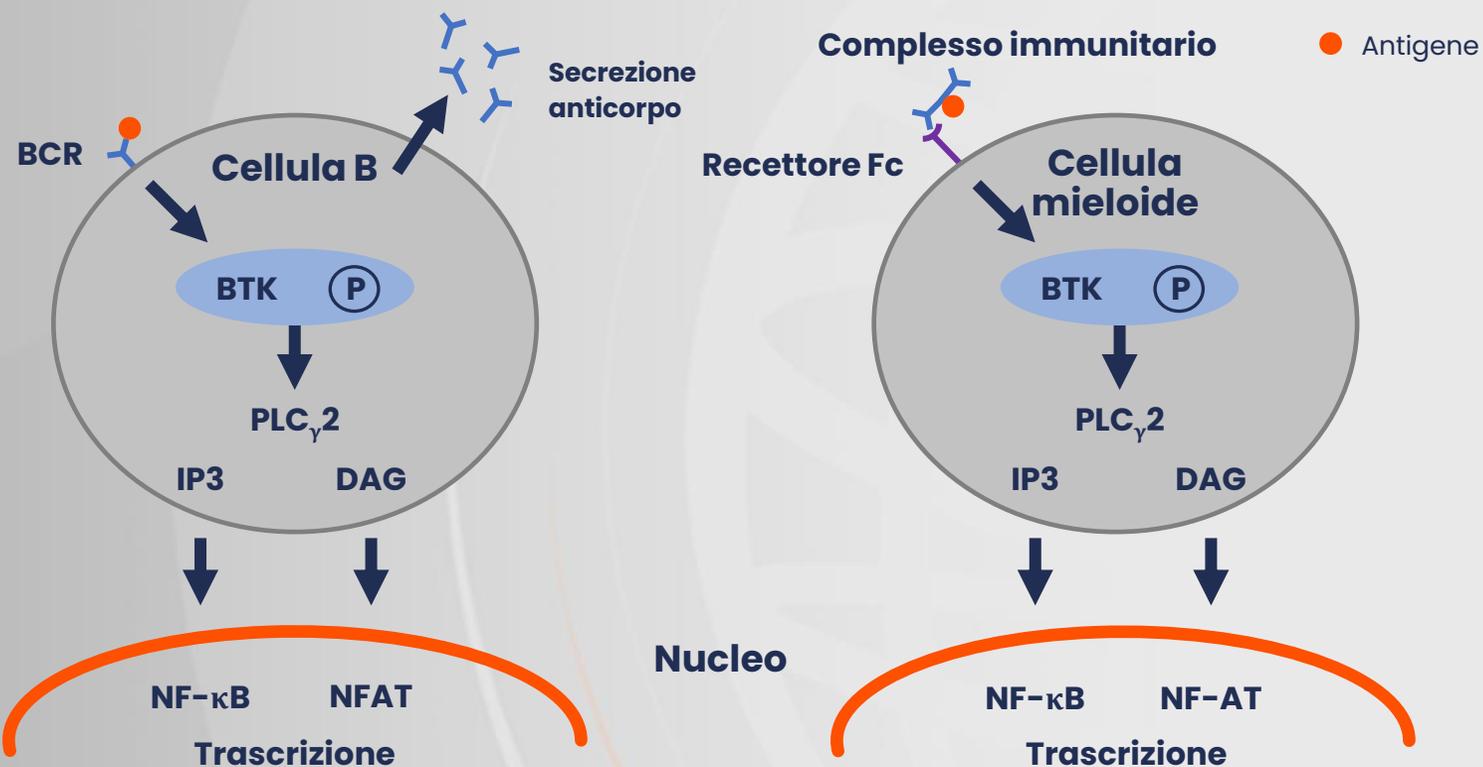


Terapie di deplezione/induzione cellulare^{3,4}

- Cladribina
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Teriflunomide

Un nuovo target terapeutico: la tirosina chinasi di Bruton

Meccanismo di azione delle BTK



- Regolazione della proliferazione cellulare, della sopravvivenza e della maturazione
 - Presentazione dell'antigene
 - Produzione di citochine

- Trascrizione
- Fagocitosi
- Rilascio delle citochine

Confronto degli inibitori BTK

BTKi	IC50 ¹	Legame chimico ¹	Selettività ¹
Evobrutinib	37,97	Covalente, irreversibile	Target BTK selettivamente
Tolebrutinib	0,4–0,79	Covalente, irreversibile	Lega 12 di 250 tirosina chinasi a 1 mcMol
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



- Studio randomizzato di fase II
- Sclerosi multipla recidivante
- Endpoint primario:
 - Numero totale di lesioni captanti gadolinio
- Endpoint secondari principali:
 - Tasso annualizzato di recidiva
 - Variazione EDSS dal basale

1:1:1:1

Evobrutinib
25 mg una
volta al giorno

Evobrutinib
75 mg una volta
al giorno

Evobrutinib
75 mg due volte
al giorno

Placebo

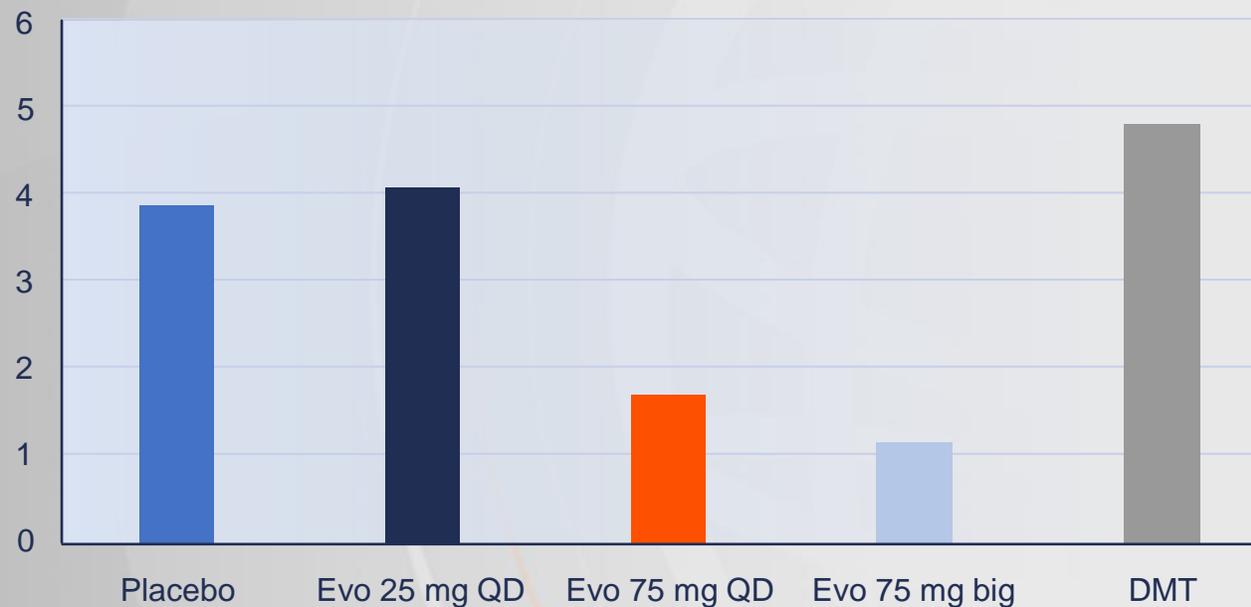
DMF
120 mg due
volte al giorno

Evobrutinib
25 mg una
volta al giorno

DMF
240 mg due
volte al giorno

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.

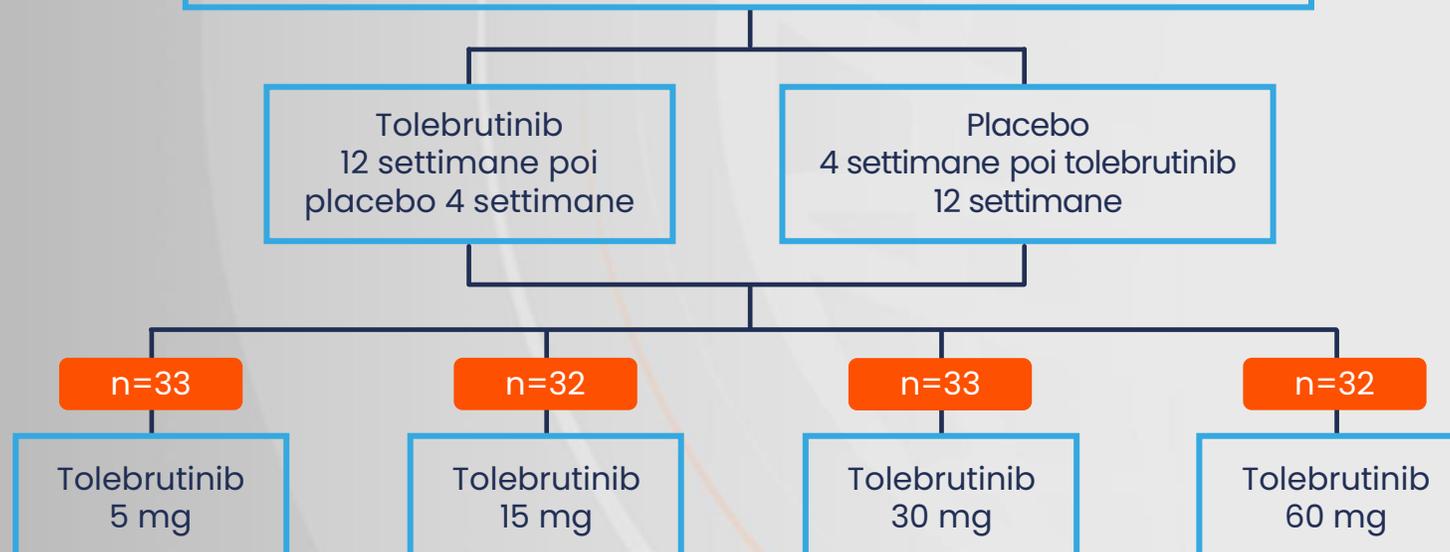
1. Montalban X, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2406–17; 2. NCT04338022. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022> (ultima consultazione 16 dicembre 2022);

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

NCT03889639: tolebrutinib

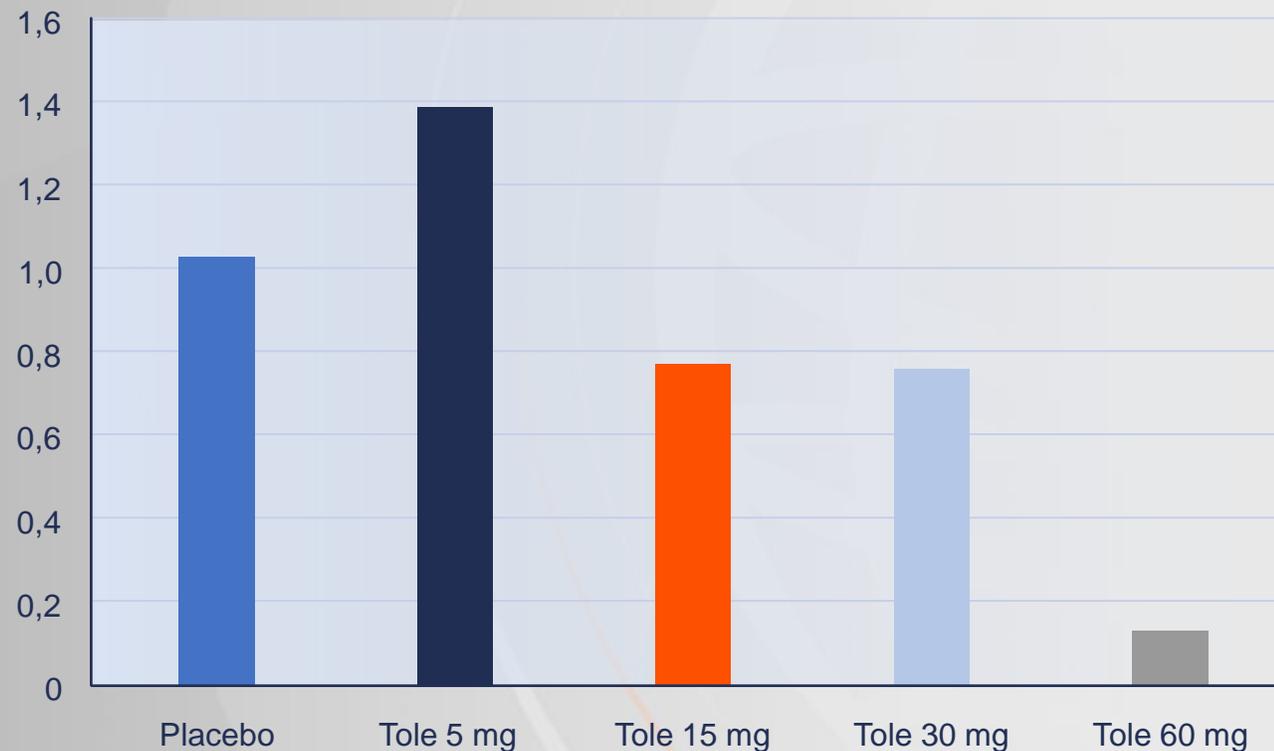


- Randomizzato a 16 settimane, studio di fase IIb
- Sclerosi multipla recidivante
- Endpoint primario:
 - Numero di nuove lesioni captanti gadolinio dopo 12 settimane di tolebrutinib (coorte 1, settimana 12; coorte 2, settimana 16) rispetto al placebo eseguito alla settimana 4 nella coorte 2



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	Eemicrania	Lombalgia	Eemicrania

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

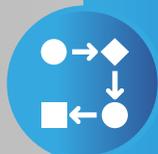
BTK, tirosina chinasi di Bruton.

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).

BTK, tirosina chinasi di 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.

Tutti gli studi clinici sono ricercabili per numero di NCT su www.clinicaltrials.gov.