

PATOLOGIE

# Il mistero della sclerosi multipla

**Nuovi farmaci per la cura della sclerosi multipla hanno notevolmente migliorato la qualità della vita dei pazienti, ma un'autentica innovazione terapeutica potrebbe voler dire che è il momento di riconsiderare le origini di questa malattia**

di James D. Bowen

**S**ei anni fa, all'età di 24 anni, svegliandosi una mattina Rachele si rese conto di avere qualche problema di visione all'occhio sinistro. «Ogni cosa mi appariva sfuocata, a partire dalla punta del naso in giù», ricorda la ragazza di Seattle. «Pensai che le lenti a contatto mi avessero graffiato la cornea, o di avere gli occhi poco umettati, così lasciai perdere le lenti e andai al lavoro».

Accennò a quel problema ai colleghi. «Credevo fosse una sciocchezza e decisi che avrei temporeggiato per qualche giorno, ma i miei colleghi, tutti più anziani di me, mi esortarono a recarmi subito da un medico, per un controllo». Rachele si fece visitare da un optometrista, il quale dopo l'esame la indirizzò immediatamente da un neuroftalmologo, che a sua volta le prescrisse una risonanza magnetica cerebrale. La risonanza rivelò la presenza di chiazze chiare lungo le fibre nervose, un indizio del tipo di danno che caratterizza la sclerosi multipla.

«Tornai a casa e incominciai a cercare in Internet informazioni sulla sclerosi multipla. Accidenti, è una delle cose che non si dovrebbe mai fare», ricorda la ragazza. «Non ci potevo credere. Ero praticamente all'inizio della mia vita, desideravo farmi una famiglia e

una carriera e pensai "come potrò mai mantenere un lavoro? E chi mai vorrebbe sposare qualcuno con questa malattia?". Immaginatevi mentre dite a un ragazzo, al vostro primo appuntamento: "Ciao, ho la sclerosi multipla. Hai voglia di prenderti cura di me?"».

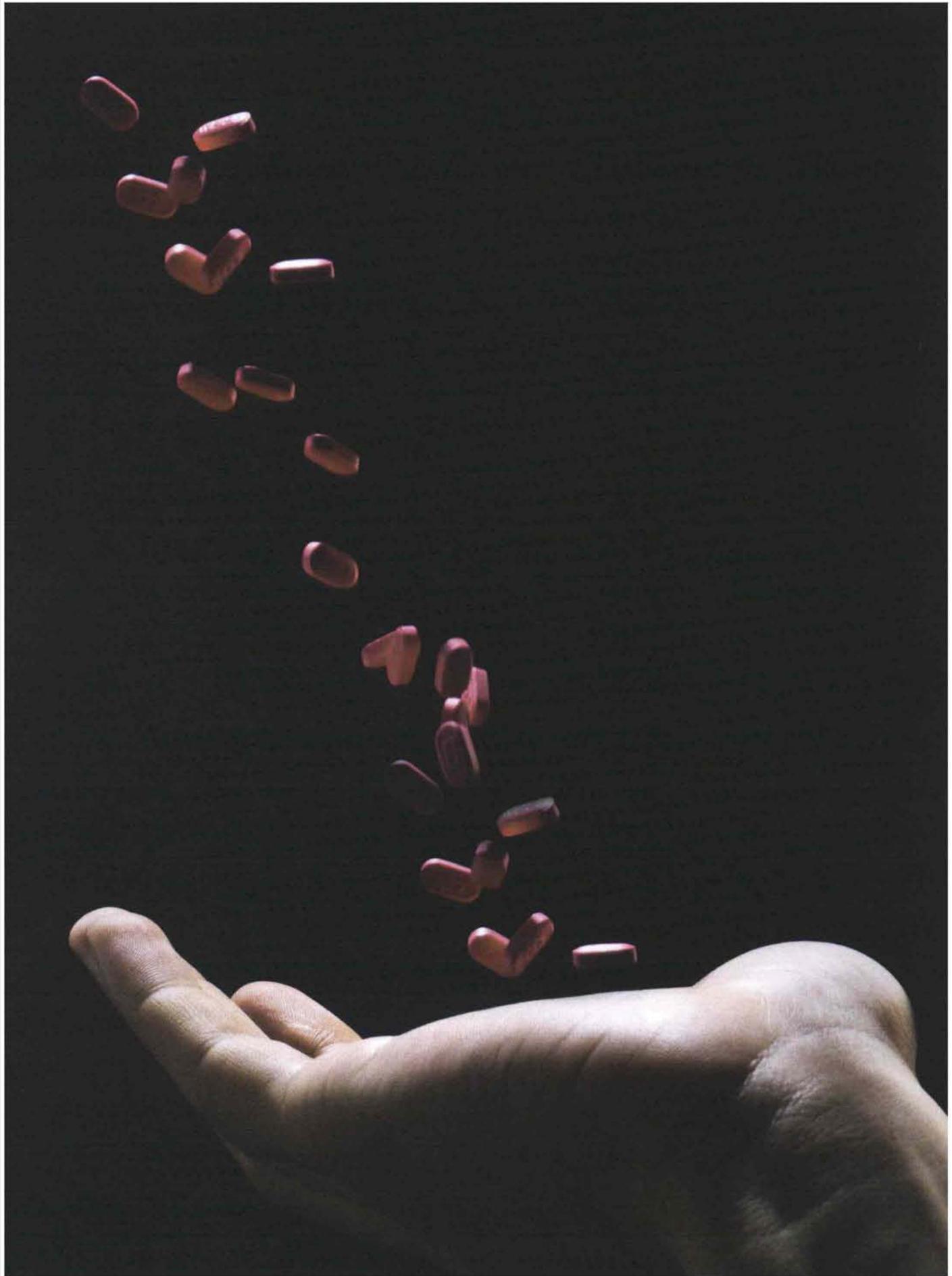
## ► Cause ancora misteriose

La sclerosi multipla è una malattia che colpisce il cervello e il midollo spinale, provocando un'ampia gamma di problemi motori, sensoriali e cognitivi. Interessa, si stima, due milioni e mezzo di persone al mondo, circa metà delle quali diventano disabili entro 10-15 anni dalla diagnosi. È la causa principale di invalidità di origine non traumatica fra i giovani adulti: questa patologia colpisce di solito fra i 15 e i 50 anni, con un'età media alla diagnosi di 30.

Nonostante la prognosi infausta, un fiume di nuove terapie ha ravvivato le prospettive di una migliore qualità di vita per i pazienti. Basate su una risposta immunitaria adomesticata, queste nuove cure riducono la frequenza e la gravità dei sintomi, e possono rallentare la progressione della malattia. Durante gli ultimi 19 anni la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approva-

## L'AUTORE

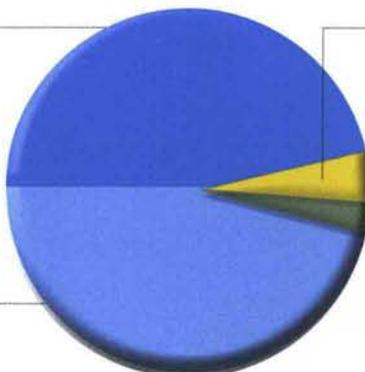
**JAMES D. BOWEN** è direttore clinico del Centro per la sclerosi multipla presso lo Swedish Neuroscience Institute di Seattle, e professore associato di neurologia all'Università di Washington.



## Le diverse forme della malattia

Circa 150 anni dopo che il neurologo francese Jean-Martin Charcot descrisse una malattia che chiamò «sclerosi a placche diffuse», gli scienziati hanno individuato diverse forme di sclerosi multipla. I vari tipi di sclerosi differiscono nello schema dei sintomi che il paziente sperimenta, e alcuni sono assai più comuni di altri. Di seguito sono elencate le principali forme di questo disturbo neurologico:

- Nell'85 per cento circa dei pazienti la sclerosi multipla segue uno schema a episodi e remissioni in cui i sintomi peggiorano, o si accendono, seguiti da un periodo di remissione in cui rimangono stabili, si affievoliscono o scompaiono. Durante gli accessi i sintomi possono variare da moderati a gravi e, in rari casi, addirittura causare paralisi o morte.
- Circa la metà dei pazienti con una forma di sclerosi a episodi e remissioni acquisisce alla fine una forma di sclerosi secondaria progressiva, in cui i sintomi peggiorano lentamente fra le fasi di remissione.



- Circa il 10 per cento dei pazienti è affetto da sclerosi multipla primaria progressiva, in cui i sintomi peggiorano costantemente dall'inizio in assenza di attacchi.
- In meno del 5 per cento dei casi, un paziente è affetto da sclerosi multipla progressiva-recidivante, in cui i sintomi progrediscono inizialmente costantemente, ma anni dopo sono inframmezzati da recidive intermittenti.

to nove nuovi farmaci, mentre altri due sono in procinto di essere riesaminati nel corso dei prossimi mesi.

Tuttavia le cause della sclerosi multipla sono ancora sconosciute e, alla fine, la maggior parte dei pazienti progredisce nella fase avanzata del disturbo, che risulta refrattaria alle migliori terapie mediche. Mentre si continuano a cercare rimedi più efficaci in grado di alterare le risposte immunitarie, molti ricercatori stanno cambiando rotta, e cercano di capire che cosa provochi la degenerazione progressiva dei neuroni che sta alla base della sclerosi multipla, con l'obiettivo di mettere a punto cure che possano arrestare completamente o addirittura prevenire la malattia.

### ► Cure mirate

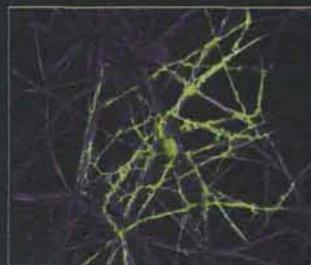
Nel corso degli anni diete, tossine, infezioni e persino ricordi rimossi sono stati messi in relazione con la sclerosi multipla. Sulla base di queste teorie, i pazienti sono stati sottoposti a un gran numero di terapie, molte delle quali potenzialmente pericolose. Sono stati sottoposti a termoterapia, infettati con la malaria, inoculati con latte e sottoposti a radioterapia. Nel 1936 il neurologo statunitense Richard Brickner pubblicò una lista di 29 pagine che valutava gli effetti di 158 terapie diverse usate a quel tempo per curare la sclerosi multipla.

Nel frattempo i progressi nel settore immunologico conseguiti all'inizio del Novecento portavano a una migliore comprensione del ruolo del sistema immunitario. Nel 1933 i ricercatori hanno scoperto che potevano riprodurre nelle scimmie reso una malattia simile alla sclerosi multipla, chiamata encefalomielite sperimentale autoimmune, inoculando gli animali con estratti di cervello di coniglio, che stimolavano il sistema immunitario delle scimmie a reagire per errore a qualcosa nel loro cervello. Alla fine i ricercatori hanno scoperto che i bersagli dell'aggressione immunitaria erano proteine nella mielina, la sostanza lipidica e isolante legata a proteine, che circonda i lunghi prolungamenti neuronali chiamati assoni. La mielina nutre queste cellule e consente loro di condurre efficacemente gli impulsi elettrici. La scoperta di questo modello animale diede sostegno alla teoria secondo cui la sclerosi multipla sarebbe principalmente una malattia autoimmune, e aiutò i ricercatori a studiare il disturbo e a testare nuove terapie.

Oggi, la maggior parte degli scienziati ritiene che nella sclerosi multipla i leucociti dell'organismo aggrediscano le proteine della mielina. Si presume che l'assalto incominci quando individui suscettibili sono esposti a un virus, un batterio o a un altro aggressore ambientale che contiene proteine simi-

## Un guasto nell'isolamento

Nella sclerosi multipla, il sistema immunitario dell'organismo aggredisce per errore la mielina, il materiale lipidico isolante legato a proteine che circonda gli assoni. La distruzione di questo rivestimento mielinico danneggia drammaticamente la capacità dei neuroni di condurre gli impulsi nervosi. Cellule chiamate oligodendrociti producono la mielina e la avvolgono a strati attorno a un assone. Nell'immagine sottostante, un oligodendrocita (in verde) si sta preparando a rivestire di mielina alcuni assoni (in viola).



Assone  
Guaina mielinica

Neurone

Oligodendrocita

li a quelle presenti nella mielina. L'incontro stimola la produzione di cellule immunitarie che «scambiano» la mielina per una proteina estranea. Secondo il modello autoimmune della sclerosi multipla, il danno derivante da questo attacco immunitario distrugge inizialmente la trasmissione dei segnali nervosi, devastando alla fine i nervi stessi. Tuttavia, nonostante decenni di ricerca sull'argomento, gli scienziati non hanno ancora scoperto che cosa provochi la malattia.

### ► Aggressioni silenziose

La sclerosi multipla interessa solamente il sistema nervoso centrale, vale a dire, il cervello, il midollo spinale e i nervi ottici. Le aree dell'infiammazione tendono a spostarsi, allargandosi e svanendo in una zona, per ricomparire settimane, mesi e persino anni dopo da qualche altra parte. In momenti differenti un paziente potrebbe provare uno qualsiasi dei molti possibili sintomi in diversi distretti corporei, fra cui torpore, formicolii, dolore, debolezza muscolare e tremore, oltre a disturbi emotivi, psicologici o cognitivi. Per esempio il senso di debolezza a una gamba potrebbe affievolirsi, ma solo per essere sostituito da paralisi facciale. Il via vai di sintomi caratterizza la forma più comune della malattia, che viene perciò definita sclerosi multipla recidivante intermittente (si veda il

*box a fronte*). Dopo il primo attacco i pazienti possono trascorrere mesi – persino anni – in una condizione di remissione, prima che si presenti una recidiva.

Quasi tutte le terapie esistenti puntano a respingere l'attacco immunitario. Negli anni sessanta i pazienti assumevano l'ormone adrenocorticotropo, che stimola la ghiandola surrenale a produrre cortisolo, un potente immunosoppressore. Corticosteroidi sintetici, come il metilprednisolone, vengono tuttora usati per trattare le vampate di calore, ma a causa dei loro effetti collaterali gravi – che includono diabete, osteoporosi, un rischio maggiore di infezioni e persino psicosi – non possono essere prescritti a lungo.

Una migliore conoscenza del ruolo del sistema immunitario, tuttavia, ha permesso di mettere a punto cure più raffinate (si veda la tabella a p. 88). Scegliendo di colpire aspetti specifici dell'aggressione immunitaria, questi farmaci producono un numero assai minore di effetti collaterali rispetto ai corticosteroidi, consentendo ai pazienti di assumerli per periodi prolungati, e non solo in fase di peggioramento dei sintomi. Questo aggiustamento è importante perché ora sappiamo che solo circa un caso su dieci di questi focolai infiammatori provoca sintomi evidenti. Nondimeno, queste aggressioni silenziose infliggono un danno che si accumula e che contribuisce al-



## Chi si ammala di sclerosi multipla?

La sclerosi multipla, una malattia del cervello e del midollo spinale che provoca una miriade di sintomi, non colpisce la popolazione in modo uguale. Il rischio individuale è determinato dalla genetica, dal sesso e anche dal luogo in cui la persona risiede. Questi tre fattori assieme suggeriscono che l'ambiente giochi un ruolo cruciale nella malattia.



Se un gemello monozigote si ammala di sclerosi multipla, suo fratello, che possiede quasi il suo stesso materiale genetico, ha una possibilità del 20-30 per cento di ammalarsi a sua volta. Tra gemelli eterozigoti, che condividono il 50 per cento dei geni, il rischio è solo del 5 per cento. A oggi i ricercatori hanno identificato circa 50 geni che sembrano aumentare il rischio di sclerosi di una certa percentuale. Tutti questi geni hanno un ruolo nelle funzioni immunitarie, ma nessuno di essi risulta essere il colpevole. Insieme, tuttavia, questi geni giustificano solamente il 10 per cento del rischio individuale di ammalarsi di sclerosi multipla, mentre i tre geni più strettamente correlati con la malattia rendono conto all'incirca solo del 4 per cento del rischio. Dunque è assai probabile che siano coinvolti nella malattia altri geni, insieme all'esposizione ambientale.



Le donne si ammalano di sclerosi multipla con una frequenza da tre a quattro volte maggiore degli uomini, una statistica che procede di pari passo con l'aumento del rischio di malattie autoimmuni nel sesso femminile. Nessuno sa quali siano le cause di questa discrepanza di genere nella sclerosi multipla, ma un indizio, che suggerisce il coinvolgimento di un fattore ambientale emergente, è che questo divario si è ampliato negli ultimi decenni. Negli anni cinquanta il rischio di una donna di ammalarsi di sclerosi multipla era pari a 1,4 volte il rischio di un uomo.



La sclerosi multipla è più frequente fra i caucasici, specialmente fra quelli discendenti da una stirpe nordeuropea, e assai meno frequente fra gli asiatici e le persone di discendenza africana. Sebbene simili differenze possano riflettere l'assetto genetico, anche la geografia appare importante. La sclerosi multipla sembra essere più diffusa a elevate latitudini dove il clima è temperato – vale a dire, in Europa, negli Stati Uniti, in Canada, Nuova Zelanda, e Australia – e più rara ai tropici (parti dell'Asia e dell'Africa). La prevalenza maggiore interessa le isole Orcadi, a nord della Scozia, dove l'incidenza della malattia fra i residenti è pari a 270 su 10.000 abitanti (in confronto all'incidenza degli Stati Uniti, che è pari a 90 casi ogni 100.000 abitanti). L'aspetto interessante è dato da studi di migrazione che suggeriscono che se ci si sposta da un paese a basso rischio verso un paese a elevato rischio prima dell'adolescenza si acquisisce il rischio proprio del nuovo paese. Tuttavia, se ci si trasferisce dopo l'adolescenza si conserva il profilo di rischio del paese di origine. Questo schema fa supporre che a influenzare il rischio sia qualcosa presente nell'ambiente, forse un agente infettivo o livelli insufficienti di esposizione alla luce del sole.



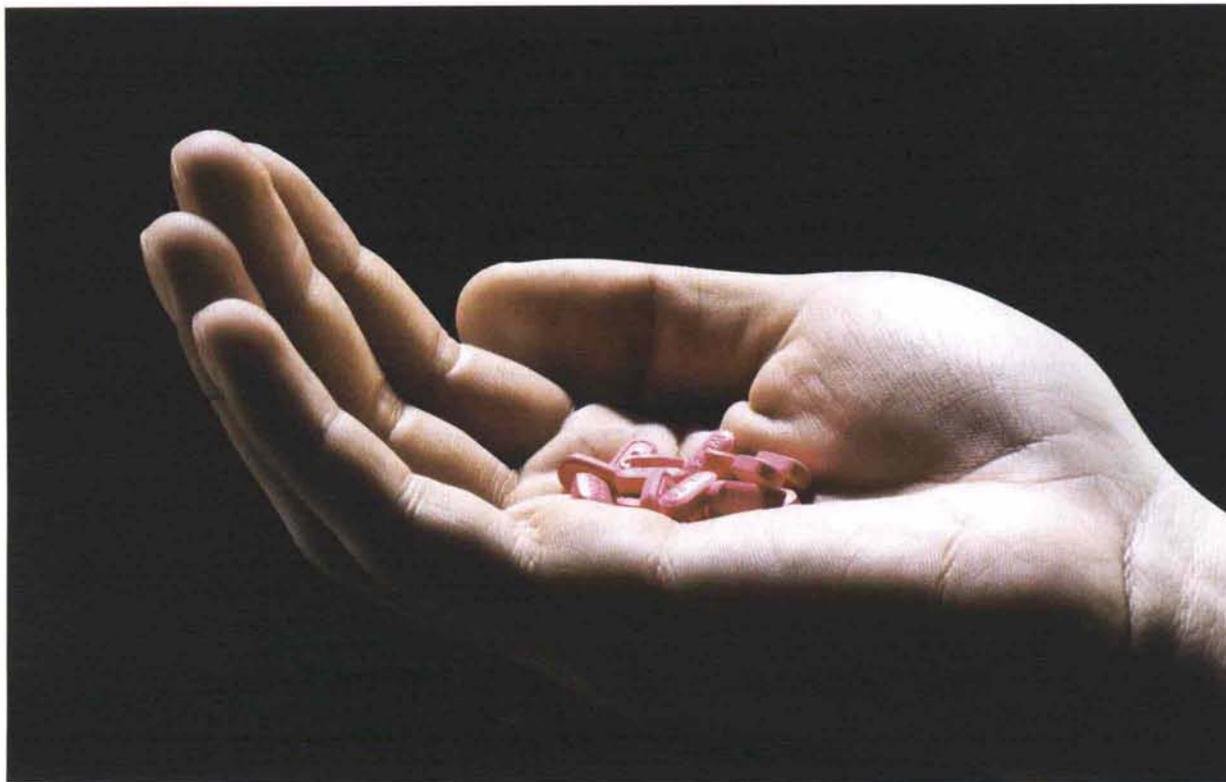
La luce solare, in particolare, influisce sui livelli di vitamina D. Alcuni studi hanno scoperto che la concentrazione di vitamina D è più bassa nei malati di sclerosi multipla e che coloro che ne hanno livelli più bassi hanno maggiori probabilità di essere colpiti da attacchi, o recidive, rispetto ai pazienti con livelli maggiori. È stato anche dimostrato che la vitamina D influenza le funzioni immunitarie, facendo lecitamente supporre che vi sia un legame fra questa vitamina e la sclerosi multipla. A oggi, tuttavia, non esiste la prova definitiva che l'assunzione di supplementi di vitamina D permetta di prevenire la sclerosi multipla o concorra a curarla. Eppure, siccome questa sostanza è, in genere, sicura, molti neurologi ne raccomandano l'assunzione come integratore.

la progressiva invalidità del paziente. Studi recenti mostrano che una terapia prolungata non solo riduce la frequenza e la gravità delle recidive, ma sembra anche che ritardi l'insorgenza dell'invalidità.

Alcune delle terapie più recenti, pur smorzandone l'azione, hanno come bersaglio particolari classi di cellule immunitarie che og-

gi sappiamo essere coinvolte nelle crisi di sclerosi multipla. Altre terapie funzionano in modo addirittura più sottile. Nella sclerosi multipla, per esempio, una parte della reazione immunitaria promuove cambiamenti nella barriera ematoencefalica, una rete di cellule fittamente unite fra loro che circondano i capillari nel sistema nervoso centrale. Nor-

Diete, tossine, infezioni e persino ricordi rimossi sono stati messi in relazione con la sclerosi multipla. E i pazienti sono stati di volta in volta sottoposti a termoterapia, infettati con la malaria, sottoposti a iniezioni di latte



malmente questo filtro impedisce ai leucociti, fra le altre sostanze, di scivolare nel cervello o nel midollo spinale. Tuttavia nella sclerosi multipla la barriera ematoencefalica diventa più porosa, consentendo alle cellule del sistema immunitario di attraversare il blocco ed entrare nel sistema nervoso centrale. Un nuovo farmaco, l'anticorpo chiamato natalizumab - gli anticorpi sono proteine del sistema immunitario - blocca i recettori sui vasi sanguigni cui i leucociti si legano usandoli per traghettarsi attraverso la barriera ematoencefalica, fino a raggiungere il cervello o il midollo spinale. Disabilitare queste maniglie molecolari significa che un numero assai minore di cellule immunitarie si insinua nel sistema nervoso centrale, causando danni.

### ► In corso di valutazione

In un altro approccio attuale, un farmaco chiamato fingolimod impedisce a particolari leucociti del sangue, i linfociti, di abbandonare i linfonodi ed entrare nel flusso sanguigno, cosicché non possono raggiungere il cer-

vello e il midollo spinale. Siccome il farmaco non distrugge queste cellule, esse possono continuare a svolgere molti dei loro ruoli importanti nelle normali difese immunitarie, e i pazienti possono contrastare le infezioni ordinarie. Un altro agente somministrato per via orale, il teriflunomide, approvato alla fine del 2012, impedisce la proliferazione delle cellule immunitarie in rapida divisione della sclerosi multipla, e così facendo tronca l'attacco immunitario, risparmiando le cellule a replicazione più lenta, importanti per la normale resistenza alla malattia. Dal momento che questi nuovi farmaci sono ideati per inibire particolari processi biochimici alla base della sclerosi multipla, risultano più sicuri rispetto a terapie che sopprimono il sistema immunitario in modo generico.

Un farmaco in corso di valutazione è il BG-12 (acido dimetil-fumarico) che attualmente è usato per curare la psoriasi, una malattia della pelle. Questo farmaco ha effetti antinfiammatori e antiossidanti che pare aiutino a proteggere i neuroni. Può anche darsi

che moduli la funzione delle cellule immunitarie riducendo l'infiammazione. In un ampio studio realizzato su vasta scala e pubblicato nel 2012 Robert J. Fox, neurologo della Cleveland Clinic, e i suoi colleghi hanno scoperto che i pazienti con sclerosi multipla recidivante intermittente che avevano assunto il BG-12 per due anni mostravano un numero minore di attacchi, un rallentamento nella progressione dell'infermità e lesioni meno pronunciate in sede di risonanza magnetica nucleare, rispetto a pazienti che assumevano un farmaco placebo.

### ► Riavviare il sistema immunitario

Un altro rimedio emergente in fase di revisione da parte della FDA è un farmaco iniettabile chiamato alemtuzumab. Questo anticorpo è stato approvato per il trattamento della leucemia mieloide cronica, un tumore ematico. L'alemtuzumab distrugge una gran quantità di leucociti e provoca una grave immunosoppressione. Nella sclerosi multipla l'uso di questo farmaco è stato pensato per riavviare il sistema immunitario nella speranza che, dopo essersi riprese dagli effetti del farmaco, le difese dell'organismo non aggrediranno ancora la mielina.

In un *trial* clinico, 376 pazienti in trattamento con alemtuzumab hanno mostrato il 55 per cento in meno di recidive rispetto ai

la regolazione immunitaria che potrebbe essere alla base della sclerosi stessa.

Un altro approccio impiegato per riavviare il sistema immunitario consiste in un trapianto di midollo osseo. Lo scorso anno i miei colleghi e io abbiamo riportato i risultati del trattamento effettuato su 26 pazienti affetti da una grave forma di sclerosi multipla, molti dei quali non potevano camminare. Il trattamento prevedeva una combinazione di radioterapia, chemioterapia e assunzione di antibiotici, così da uccidere quasi tutte le cellule immunitarie del paziente. In una seconda fase i pazienti sono stati sottoposti a un trapianto di midollo per reintegrare il loro sistema immunitario, dal momento che il midollo osseo contiene cellule staminali che danno origine a tutti i tipi di cellule ematiche. La speranza era che i sistemi immunitari così ricostituiti non aggredissero più la mielina.

In effetti il sistema immunitario di questi pazienti pareva aver rinunciato ai suoi assalti. Sembrava che questa terapia combinata riducesse i sintomi degli attacchi e stabilizzasse la malattia per una durata che arrivava fino a sei anni in alcuni dei pazienti, ossia in tutti quelli in cui, in precedenza, era peggiorata rapidamente. In 11 pazienti, però, la malattia ha continuato a progredire, impedendo loro di impegnarsi nelle normali attività quotidiane. Questo approccio, per di più, non è esente

## Un altro approccio consiste nel trapiantare cellule staminali che possano riparare il tessuto danneggiato. Si pensa che queste cellule producano sostanze che stimolano i meccanismi di riparazione cellulare

195 pazienti che avevano ricevuto una terapia standard con l'agente antinfiammatorio interferone beta-1a. Inoltre i sintomi invalidanti durante il trial biennale comparivano nel 30 per cento in meno dei pazienti cui veniva somministrata la terapia sperimentale.

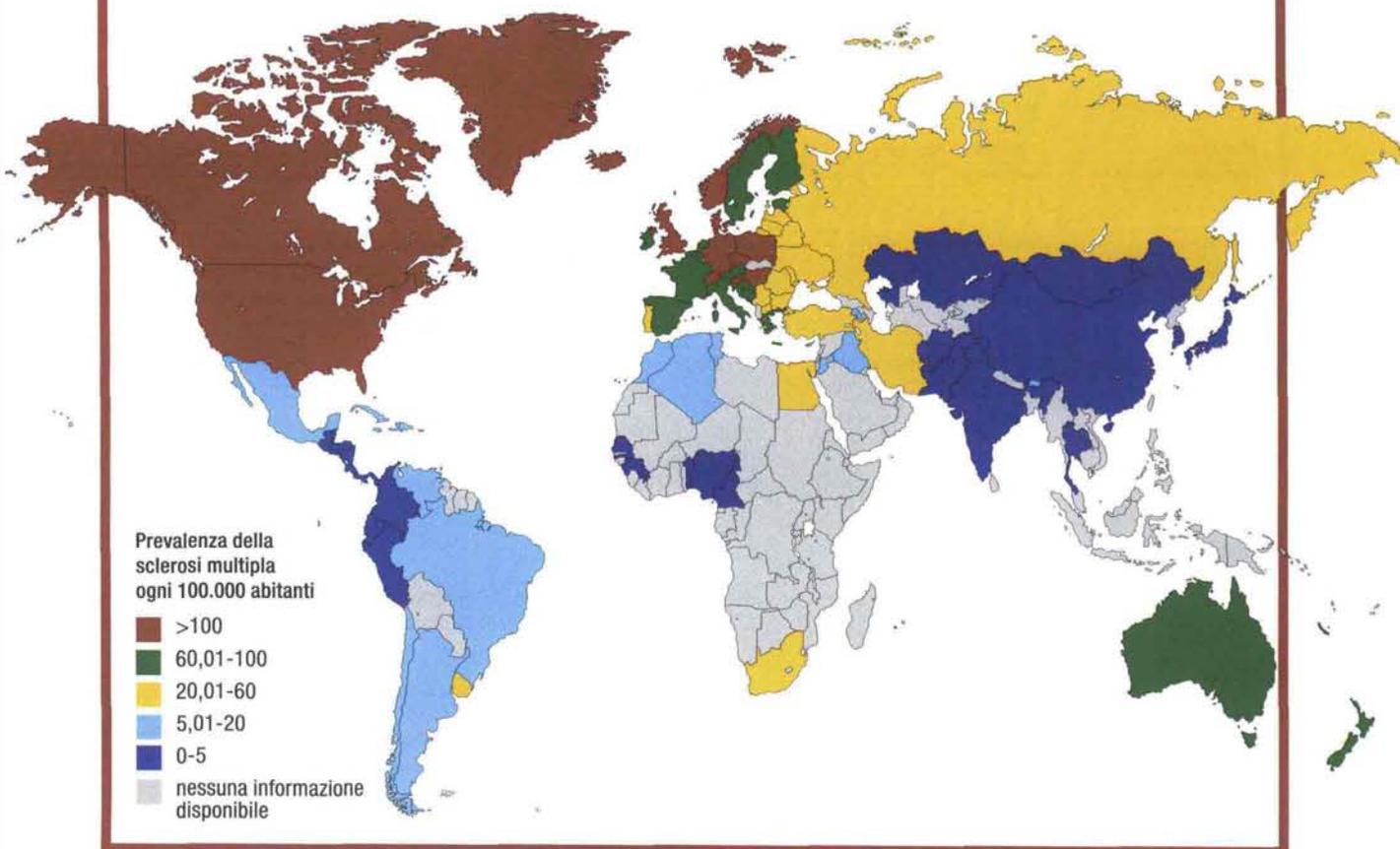
Tuttora questa terapia comporta un certo rischio di infezione: il 67 per cento dei pazienti che assumevano l'alemtuzumab ha sviluppato infezioni, da leggere a moderate, in confronto al 45 per cento dei pazienti in trattamento con interferone. Inoltre dal 20 al 30 per cento dei pazienti cui era stato somministrato l'alemtuzumab ha finito per sviluppare disturbi alla tiroide, derivanti da un'aggressione del sistema immunitario ai danni di questa ghiandola. Si ignora il motivo per cui compaia questa reazione avversa, ma i ricercatori sospettano che derivi da un difetto nel-

da rischi. Un paziente è deceduto per le complicazioni correlate alla terapia, mentre un altro è morto sette anni dopo a causa di una malattia ematica cui la terapia potrebbe aver contribuito. Complessivamente i pazienti con una forma di sclerosi meno avanzata hanno ricevuto maggiori benefici dal trapianto, e ciò sembra suggerire che la ricostituzione del sistema immunitario del paziente potrebbe essere più efficace se effettuata precocemente, una teoria che stiamo ora testando in uno studio di follow-up.

Il fatto che le terapie immunosoppressive così pesanti non riescano a curare la sclerosi multipla suggerisce che l'attività autoimmune può non essere l'unica responsabile della malattia. Negli ultimi anni i ricercatori sono riusciti a capire che un processo neurodegenerativo apparentemente implacabile potreb-

## La diffusione nel mondo

La prevalenza della sclerosi multipla, una malattia del cervello e del midollo spinale, varia drammaticamente a seconda della località geografica. Questa malattia è relativamente comune in Nord America, ma abbastanza rara nella maggior parte dell'Asia, e in alcune regioni dell'Africa e del Sud America. Le ragioni di questa variabilità non sono chiare, ma coinvolgono verosimilmente la genetica così come un fattore ambientale, e (forse) un agente infettivo o la radiazione solare.



be verificarsi in parallelo con le aggressioni autoimmuni sporadiche, e che potrebbe essere almeno parzialmente indipendente da esse. Dopo tutto la distruzione dei neuroni nella sclerosi multipla continua anche dopo che gli attacchi autoimmuni sembrano smorzarsi, in un secondo tempo, nella malattia.

### ► Una teoria capovolta

Per spiegare simili fenomeni i ricercatori hanno formulato tre teorie diverse. Alcuni propongono che il danno derivante da anni di aggressioni immunitarie inneschi, nei neuroni o negli oligodendrociti che producono mielina, una cascata distruttiva che si auto-alimenta. Questo processo tronca e distrugge gli assoni, provocando la morte dei neuroni stessi. Nel frattempo altri scienziati suggeriscono che un'aggressione autoimmune cro-

nica, subdola, continui a prodursi in modo latente in tutto il corso della malattia. Questa aggressione persiste nonostante il trattamento immunosoppressore, e può ripresentarsi successivamente, causando una progressiva neurodegenerazione.

L'ipotesi più controversa è che la sclerosi multipla sia principalmente una malattia neurodegenerativa, invece che una malattia autoimmune. Secondo questa teoria capovolta i neuroni, gli oligodendrociti o altre cellule del sistema nervoso centrale collassano come conseguenza di un difetto ereditario o di una causa ambientale, per esempio un virus. I prodotti di questa degenerazione, forse proteine provenienti da cellule che stanno morendo, provocano dunque una reazione autoimmune. Secondo questa ipotesi un'aggressione autoimmune può accelerare la neu-

iStockphoto/elaborazione grafica Giovanna Salvini

## Cure per la sclerosi multipla

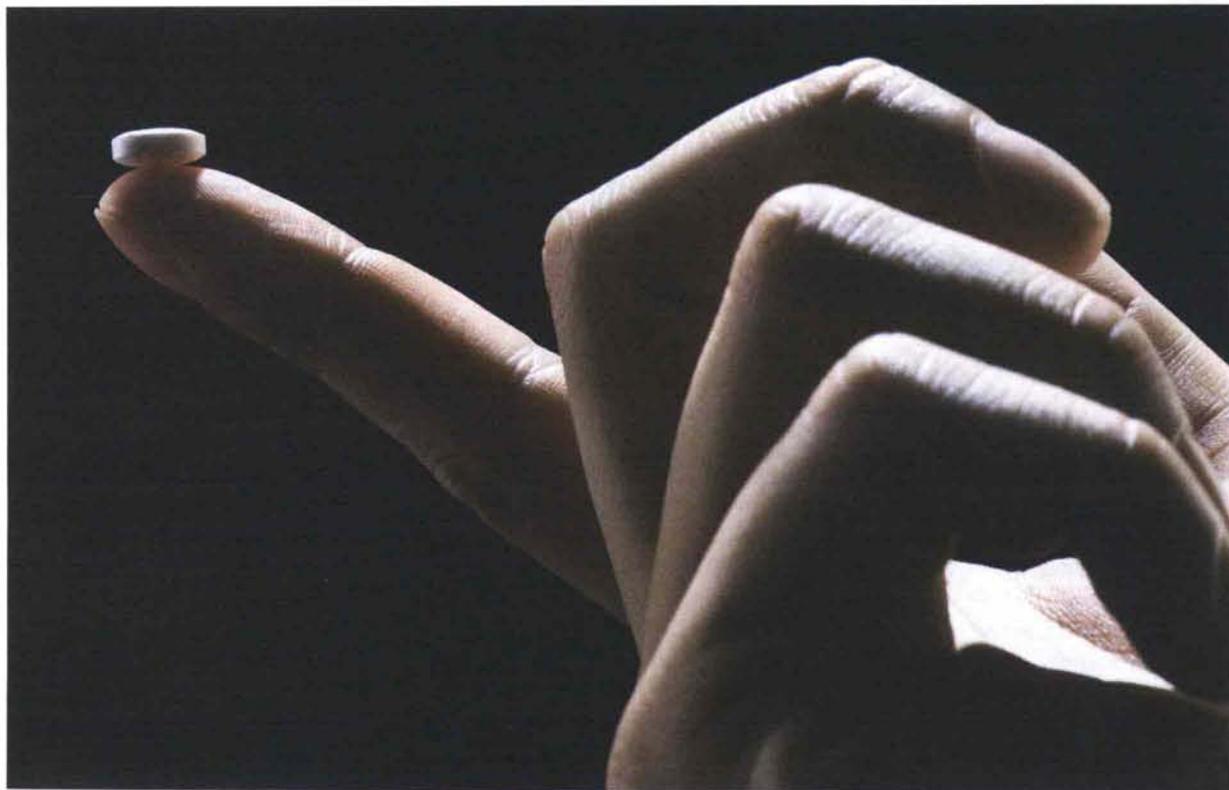
Nome (generico)	Modalità di somministrazione	Disponibile dal	Modalità di azione
<b>Betaserone</b> (interferone beta-1b)	Iniezione intradermica a giorni alterni	1993	Riduce l'infiammazione abbassando i livelli di molecole immunitarie chiamate citochine e ostacolando gli spostamenti delle cellule del sistema immunitario attraverso la barriera ematoencefalica
<b>Avonex</b> (interferone beta-1a)	Iniezione intramuscolo una volta alla settimana	1996	Simile al Betaserone (interferone beta-1b)
<b>Copaxone</b> (glatiramer acetato)	Iniezione intradermica quotidiana	1996	Modalità d'azione ignota, ma potrebbe interferire con la funzione delle cellule immunitarie che, altrimenti, colpirebbero come bersaglio una proteina nella mielina
<b>Novantrone</b> (mitoxantrone)	Iniezione endovenosa ogni tre mesi	2000	Farmaco chemioterapico usato principalmente per curare il tumore, il mitoxantrone altera la sintesi del DNA e i meccanismi di riparazione, cosa che inibisce la proliferazione delle cellule immunitarie, sopprimendo il sistema immunitario
<b>Rebif</b> (interferone beta-1a)	Iniezione intradermica tre volte alla settimana	2002	Simile al Betaserone (interferone beta-1b)
<b>Tysabri</b> (natalizumab)	Iniezione endovenosa ogni quattro settimane	2004	Inibisce gli spostamenti dei leucociti all'interno del sistema nervoso centrale legandosi a molecole che le cellule usano per spostarsi attraverso la barriera ematoencefalica
<b>Extavia</b> (interferone beta-1b)	Iniezione intradermica a giorni alterni	2009	Si veda «Betaserone»
<b>Gilenya</b> (fingolimod)	Pillola da assumere una volta al giorno	2010	Impedisce ai linfociti di spostarsi dai linfonodi verso il flusso ematico, in modo che non possano viaggiare fino al cervello e al midollo spinale
<b>Aubagio</b> (teriflunomide)	Pillola da assumere una volta al giorno	2012	Inibisce cellule immunitarie in rapida divisione coinvolte nella sclerosi multipla, troncando l'aggressione del sistema immunitario, ma risparmia cellule in fase di più lenta divisione, importanti per la normale immunità
<b>Tecfidera</b> (BG-12)	Pillola da assumere una volta al giorno	2013	Meccanismo ignoto, ma potrebbe attivare una via cellulare che aiuta a proteggere i neuroni, la mielina e la barriera ematoencefalica dal danno ossidativo causato dall'aggressione del sistema immunitario. Potrebbe anche ridurre l'infiammazione
<b>Lemtrada</b> (alemtuzumab)	Iniezione intradermica per cinque giorni consecutivi, una volta l'anno	In fase di revisione	Produce una grave immunosoppressione. Si pensa che permetta al sistema immunitario di «riavviarsi», stabilizzandosi a un livello meno aggressivo

rodegenerazione nella sclerosi multipla, ma questa non sarebbe la causa principale del disturbo. Questa teoria spiegherebbe perché la sclerosi multipla progredisca anche se si mettono in atto aggressivi interventi di immunosoppressione. E chiarirebbe anche perché alcuni pazienti hanno perduto assoni e neuroni in aree in cui è presente una scarsa attività autoimmune evidente.

Oltre a ciò, quest'ultima teoria concorda con altre scoperte recenti che riguardano la tempistica e la localizzazione del danno nella sclerosi multipla. Per molti anni gli scien-

ziati hanno ipotizzato che il danno fosse circoscritto solo alla materia bianca – formata da assoni circondati da mielina – e che si verificasse in fase tardiva nella malattia, coerentemente con un attacco immune alla mielina. I dati più recenti, tuttavia, dimostrano che i corpi cellulari neuronali nella corteccia cerebrale del cervello, vale a dire il suo rivestimento più esterno, degenerano molto presto nella malattia; questo danno corticale può infatti procedere più spesso di pari passo con i sintomi iniziali di un paziente, rispetto al danno, spesso minore, alla mielina. E tut-

Nuovi farmaci sono ideati per riavviare il sistema immunitario, nella speranza che, dopo essersi riprese dagli effetti collaterali, le difese interne dell'organismo non aggrediscano più la mielina



tavia l'assalto immunitario non colpisce direttamente questi neuroni corticali, lasciando supporre che essi possano essere vittime di un processo degenerativo precoce e del tutto indipendente.

### ► Domare il sistema immunitario

Sebbene non sia stato approvato alcun farmaco neuroprotettivo per la sclerosi multipla, si suppone che alcuni dei farmaci immunosoppressori usati per curare la malattia, in modo particolare il BG-12, agiscano proteggendo i neuroni, cosa che potrebbe spiegare alcuni dei loro effetti positivi. I ricercatori stanno anche cercando di capire se altri farmaci già approvati, dotati di effetti neuroprotettivi, possano essere utili nella cura della sclerosi multipla. Fra questi ci sono l'eritropoietina, usata nell'anemia, ormoni come estrogeno e testosterone, e la lamotrigina, un farmaco ad azione antiepilettica.

Un ulteriore approccio consiste nel trapianto di cellule staminali che possono stimolare la ricostruzione del tessuto danneg-

giato. I medici hanno usato queste cellule, chiamate cellule staminali mesenchimali, per cercare di rattoppare il tessuto cardiaco danneggiato. Si pensa che queste cellule funzionino rilasciando sostanze che stimolano i sistemi di riparazione cellulari.

Fino a quando cure simili non saranno disponibili per i pazienti, l'obiettivo è principalmente quello di impedire che i malati peggiorino, cercando di domare il loro sistema immunitario. Sembra che i farmaci più recenti producano una differenza significativa. Assumendo il fingolimod, Rachele è riuscita a tenere sotto controllo i suoi sintomi e a vivere la vita che aveva sempre desiderato. Oggi è sposata, è madre di due bambini e lavora a tempo pieno in un'azienda che si occupa di e-commerce. Resta da vedere a quale velocità progredirà la sua malattia. Le maggiori conoscenze di cui disponiamo riguardo le basi biologiche della sclerosi multipla fanno ben sperare che, presto, disporremo di terapie in grado di far regredire la malattia e forse, un giorno, di curarla. ■

### IN PIÙ

COHEN J.A., *Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis*, in «Journal of the Neurological Sciences», pubblicato on line, 4 gennaio 2013.

FOX R.J. e altri *Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis*, in «New England Journal of Medicine», Vol. 367, n. 12, pp. 1087-1097, 20 settembre 2012.

BOWEN J.D. e altri, *Autologous Hematopoietic Cell Transplantation following High-Dose Immunosuppressive Therapy for Advanced Multiple Sclerosis: Long-Term Results*, in «Bone Marrow Transplantation», Vol. 47, n. 7, pp. 946-951, luglio 2012.