

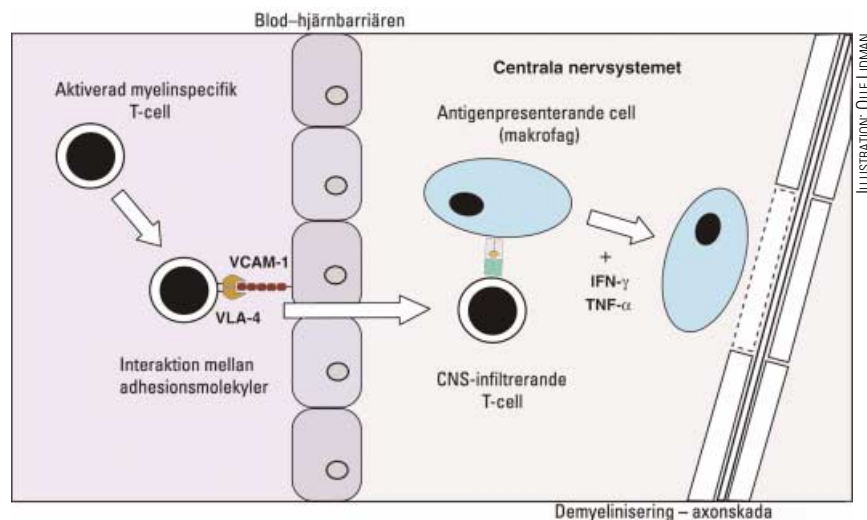
Humaniserade antikroppar mot en adhesionsmolekyl blockerar CNS-inflammation vid multipel skleros

Kort rapport

II Den senaste 10-årsperioden har inneburit en dramatisk förändring av behandlingen vid multipel skleros (MS). Tidigare saknades helt möjligheter att påverka naturlförloppet av MS. Nu finns tre olika interferonbetapreparat samt glatirameracetat, och grovt sett reducerar dessa terapier antalet nya skov av neurologiska bortfall med cirka en tredjedel. Troligen har preparaten även effekt mot allmänna symtom som fatigue och kognitiv svikt. Mycket talar även för att behandling tidigt i förloppet också kan förebygga inflammatoriska och irreparabla skador på nervfibrer. Allt detta har ställt nya krav på MS-vården. Tidig diagnostik blir viktig, liksom att alla personer med MS bör få möjlighet att i dialog med intresserad neurolog diskutera behandlingsalternativ. Vidare har läkemedelsbolagen upp-täckt att utveckling av MS-terapi är lönsam, vilket kan påskynda utveckling av bättre och effektivare läkemedel. Dagens terapier har begränsade effekter, och effekten mot sjukdom på lång sikt (tiotals år) är ännu oklar.

Explosionen i kunskaper kring immunologi, inflammationsreglering och molekyllär genetik börjar nu kunna appliceras i klinisk vardag. Den nu genomförda kliniska prövningen, fas II, är exempel på den utveckling som kommer. Framför allt studier av försöksdjursmodeller för MS, olika former av experimentell autoimmun encefalomyelit har gett ökad kunskap om hur inflammation i centrala nervsystemet uppkommer. I dessa modeller har man visat att autoimmuna T-celler, med specificitet för myelinantigen efter aktivering systemiskt, börjar uttrycka en ytmolekyl (very late antigen4, VLA4). Denna interagerar med VCAM1, som uttrycks på blod-hjärnbarriärens endotelceller. Härmed tillåts passage in i CNS. Väl inne i CNS återaktiveras T-cellen efter igenkänning av myelinantigen med produktion av kemokiner och proinflammatoriska cytokiner. Därmed rekryteras ytterligare inflammatoriska celler, makrofager aktiveras med påföljande destruktion av myelinskidor samt axon.

Redan för 10 år sedan visades att monoklonala antikroppar mot VLA-4 kunde blockera MS-lik sjukdom hos försöksdjur. Nu har man använt en humani-



Fynd i experimentella system har visat att aktiverade T-celler i systemcirkulationen uttrycker adhesionsmolekylen VLA-4, som efter bindning till VCAM på blod-hjärnbarriärens endotel tillåter passage in i CNS för reaktivering och bildning av proinflammatoriska cytokiner, i sin tur aktiverande makrofager som kan angripa myelin och axon. Den humaniserade antikroppen mot VLA-4 kan givetvis verka genom att inhibera denna kritiska interaktion mellan T-cell och blod-hjärnbarriär. Antikroppen kan också ingripa i T-cellens systemiska aktivering.

serad antikropp mot VLA-4 (Natalizumab-Antegren) givet i infusion var 28:e dag till personer med MS under en sexmånadersperiod.

Studien publicerades nyligen i New England Journal of Medicine och rekryterade totalt 213 personer med MS som randomiserades till placebo, 3 mg eller 6 mg/kg kroppsvikt. Primärt effektmått var kontrastladdande lesioner med magnetkameraundersökning. Sekundära effektmått inkluderade skov av neurologiska defekter samt allmänt välbefinnande. Båda doserna praktiskt taget eliminerade uppkomsten av nya kontrastladdande lesioner. Trots att studien inte var dimensionerad för effekt på kliniska parametrar kunde man se en signifikant reduktion av antalet nya skov under sexmånadersperioden.

Det ser alltså ut som om man åtminstone på kort sikt kan eliminera ny inflammation i CNS genom att blockera VLA-4 med en humaniserad monoklonal antikropp. För närvarande vet vi inte om medlet kan hindra utveckling av neurologiska defekter på lång sikt. Vidare är relevansen av magnetkameralesioner för klinisk sjukdom osäker.

Frånsett enstaka fall av svår överkänslighetsreaktion var sideeffekterna milda. Ett observandum är att antalet ospecifika infektioner var större bland dem som fått aktiv drog. VLA-4/VCAM-interaktion är rimligen viktig i

vårt normala infektionsförsvar. Detta illustrerar också den generella problematiken i balansakten att försöka hindra skadlig inflammation i CNS vid MS utan att störa viktiga delar i vårt immunförsvar. Framtida utveckling av terapi vid MS bör vara så selektiv som möjligt för det immunsvar som ger sjukdom i CNS. Här kan man hoppas på framsteg inom den genetiska forskningen. Det finns en ärftlig komponent vid MS, och kan man exakt definiera de genetiska polymorfismer som disponerar för sjukdomen kan man formulera mer ideala terapimål.

Nu är dock data från fas II-studien med Natalizumab mycket uppmuntrande. Fas III-studier över 2 år pågår, och det är troligt att eventuell överrisk för infektioner kommer att kunna hanteras. Vid ett lyckat utfall av dessa studier finns ytterligare ett kraftfullt terapiverktyg vid MS. Det blir då av yttersta vikt att personer med MS noggrant följs. Observationella studier över lång tid för att få data kring effekt av dessa immunmodulerande terapier över 10-tals år är nödvändiga, både för monitorering av sideeffekter och för effekt mot sjukdom.

Tomas Olsson

tomas.olsson@cmm.ki.se

Miller DH, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):15-23.