

## ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ /ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

### ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ

Η αυτοάνοση αιτία για πάθηση του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ) έγινε αποδεκτή από τη Νευρολογία κατά τη δεκαετία του 1970.

Η μελέτη της αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας και των σχετικών παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ήρθε στο προσκήνιο μόλις το 2004.

Έκτοτε εμφανίστηκε η νέα υποειδίκευση της Αυτοάνοσης Νευρολογίας.

Η Νευροανοσολογία περιλαμβάνει βασικές και εφαρμοσμένες γνώσεις των νευροεπιστημών, της νευρολογίας, της ψυχιατρικής με ιδιαίτερη αναφορά στην παθολογία, τη βιολογία, την ανοσολογία, τη χημεία, και την ιολογία των παθήσεων του ΚΝΣ και ΠΝΣ και του μυϊκού συστήματος. Οι επιστήμονες του πεδίου αυτού προέρχονται είτε από τις επιστήμες υγείας είτε από τις βασικές θετικές επιστήμες. Μελετούν τις αλληλεπιδράσεις του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος κατά την ανάπτυξη και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Κύριος στόχος είναι η ανάδειξη παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η ανάπτυξης θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ήδη το πεδίο των νέων ανοσοθεραπειών εξελίσσεται ταχύτατα.

Κεντρική θέση σε αυτόν τον κλάδο έχουν οι παθήσεις του ΚΝΣ που προκαλούνται από το σύστημα ανοσίας, καθώς και αυτοάνοσες νευροπάθειες, μυοπάθειες και διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης.

#### **Παθοφυσιολογία.**

Η αυτοανοσία είναι ο βασικός μηχανισμός που εμπλέκεται στις παθήσεις του πεδίου της Νευροανοσολογίας. Σύμφωνα με τις τρέχουσες απόψεις θεωρείται ότι οι αυτοάνοσες αποκρίσεις καταλήγουν στην παραγωγή ενός εξαιρετικά ποικίλου συνόλου αυτοαντιγόνων τα οποία εμπλέκονται σε παθολογικές και περίπλοκες μοριακές αποκρίσεις. Η φύση πολλών από τα αυτοαντιγόνα και οι στόχοι τους παραμένουν αδιευκρίνιστοι, και υπάρχει εντατική έρευνα.

#### **Κλινική διάγνωση/φαινότυποι.**

Τα άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά ή/και η κλασική κλινική συμπτωματολογία (πχ εγκεφαλίτιδα ή κινητικές διαταραχές ή επιληψίες) στα οποία δεν μπορεί να τακτοποιηθεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αποτελούν μια διαγνωστική πρόκληση. Με τη σύγχρονη έρευνα στην νευροανοσολογία αναδεικνύονται να εμπλέκονται υποκείμενοι ανοσιακοί μηχανισμοί σε όλο και περισσότερες καταστάσεις με εκδηλώσεις είτε αμιγώς από το νευρικό σύστημα πχ χρόνια φλεγμονή σε παθήσεις της tau πρωτεΐνης, είτε από άλλα όργανα πχ γαστρεντερικού όπου έμετοι ερμηνεύονται με την ανίχνευση των αντι-aquaporin-4 IgG και τη διάγνωση οπτικής νευρομυελίτιδας. Έτσι με την ταυτοποίηση ειδικών αντισωμάτων σε κάθε περίπτωση αφενός τίθεται η διάγνωση και αφετέρου αναπτύσσονται ειδικές θεραπείες (πχ μονοκλωνικά αντισώματα). Διάφορα παρανεοπλασματικά σύνδρομα λόγω παρουσίας νεοπλάσματος εκτός του ΚΝΣ αναγνωρίζονται ακόμη και πριν την εκδήλωση του νεοπλάσματος χάριν στις ανεύρεσης συγκεκριμένων αντισωμάτων, με ουσιαστικό αντίκτυπο στη έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Η χρήση ανοσοθεραπειών σε κακοήγη νεοπλάσματα είναι μία επανάσταση στη θεραπευτική του καρκίνου αλλά ανέδειξε και εκδηλώσεις αυτοανοσίας από το ΚΝΣ ως ανεπιθύμητες ενέργειες που χρήζουν προσοχής.

Έτσι σε πολλά κλινικά σύνδρομα που ήταν διαγνωστικά “μυστήρια” τώρα η διάγνωση τους έχει καταστεί εύκολη με τη χρήση σειράς διαγνωστικών τεστ αντισωμάτων IgG, και τα οποία αυξάνεται συνεχώς.

#### **Εργαστηριακή διάγνωση.**

*Αντισώματα ορού και ENY.* Η ταυτοποίηση ειδικών αντισωμάτων (πχ αντι NMO, Αντι LPR4, anti Hu, antiGD1) έχει τεράστια συμβολή στην άμεση και ακριβή διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση της πορείας της πάθησης. Από την άλλη πλευρά, η ανάδειξη αντισωμάτων συμβάλλει ουσιαστικά στη διαφορική διάγνωση, όπως για παράδειγμα στα φλεγμονώδη απομυελινωτικά νοσήματα στην περίπτωση του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας που συσχετίζονται με αντι NMO και αντι-MOG IgG και ταυτόχρονα αναδεικνύουν και διαφορετικούς στόχους των αντισωμάτων είτε σε επίπεδο κυττάρων (πχ αστροκύτταρα) είτε σε ανατομικό (πχ οπτικό νεύρο, νωτιαίο μυελός).

Σήμερα σε περίπου 40 διαταραχές του ΚΝΣ η διάγνωση τίθεται μέσω της ανίχνευσης νευρωνικών αντισωμάτων. Εξέχον παράδειγμα είναι η εγκεφαλίτιδα κατά του υποδοχέα NMDA, που συχνά, ιστορικά, διαγιγνώσκεται ως πρωτοπαθής ψυχιατρική πάθηση.

*Τεχνικές απεικόνισης. MRI.* Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η έμφυτη ανοσία υπάρχει στον εγκέφαλο και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στις φυσιολογικές όσο και στις παθολογικές διεργασίες. Με την χρήση ανίχνευσης παραμαγνητικών στοιχείων, η δράση των ενεργοποιημένων κυττάρων της έμφυτης ανοσίας μπορεί να οπτικοποιηθεί καθώς τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου. Σε συγκεκριμένες ακολουθίες απεικονίζονται περιοχές χαμηλού σήματος στις χρόνιες ενεργές εστίες, οι οποίες και αποτελούν εστίες μεγάλης καταστροφικότητας. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ιστολογικά η ύπαρξη σιδήρου εντός των χρόνιων ενεργών εστιών που τις καθιστά παραμαγνητικές και επηρεάζει το σήμα τους.

#### **Θεραπευτική.**

Η νευροανοσολογία έχει σημειώσει σημαντικές προόδους με τις ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις και με τη χρήση διαφόρων φαρμάκων που στοχεύουν μια σειρά κυτταρικών και υποκυτταρικών ανοσολογικών διεργασιών.

Μόνο στην πολλαπλή σκλήρυνση, διατίθενται περισσότερα από 20 εγκεκριμένα φάρμακα, επιτρέποντας την εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τη νόσο δραστηριότητα, την προτίμηση του ασθενούς και την ανεκτικότητα.

Επίσης θεραπείες με ανοσολογική βάση χορηγούνται στην κλινική πράξη σε λιγότερο κοινές νευροανοσολογικές διαταραχές, όπως είναι η βαρεία μυασθένεια, τα νοσήματα του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας και των διαταραχών με αντισώματα έναντι της MOG (γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων).

Κύρια κατηγορία ανοσοθεραπειών που είναι διαθέσιμα είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα με σημαντικό ρόλο να έχουν τα φάρμακα που στοχεύουν τα B-κύτταρα.

Πολλά άλλα είναι διαθέσιμα σε κλινικές δοκιμές σε τελευταίο στάδιο.

Εκτός από τις κλασσικές νευροανοσολογικές παθήσεις όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, διερευνάται ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος σε παθήσεις όπως νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson, Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση, διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχιατρικές διαταραχές. Η ανοσολογική

θεραπευτική εξελίσσεται ραγδαία με την εισαγωγή πολλών νέων και εξαιρετικά αποτελεσματικών φαρμάκων πχ εξελιγμένες δραστικές ουσίες έναντι Β-λεμφοκυττάρων ή έναντι του C 5 του συστήματος του συμπληρώματος.

Οι θεραπείες που χρησιμοποιούν γενετικά τροποποιημένα κύτταρα, ιδιαίτερα αυτές που στοχεύουν έναν χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου στα Β λεμφοκύτταρα (cell targeting chimeric antigen receptor- CAR-T cells) είναι υπό έρευνα και αναμένεται να μεταμορφώσουν τη θεραπεία των νευροανοσολογικών παθήσεων.

*Βιοδείκτες.* Παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη γρήγορη και ειδική διάγνωση καθώς και σε επαρκείς τρόπους παρακολούθησης της πορείας της νόσου και ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Κύτταρα του εγκεφάλου, κυρίως γλοιακά κύτταρα (π.χ. αστροκύτταρα και μικρογλοία) αλλά και νευρώνες υπό ορισμένες συνθήκες, παράγουν μεγάλο αριθμό βιολογικών παραγόντων. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών αιμάτωσης του εγκεφάλου και τα περιφερειακά ανοσοκύτταρα που εισέρχονται στον εγκέφαλο διαμορφώνουν το ανοσοποιητικό περιβάλλον του εγκεφάλου.

Το σύστημα ανοσίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος περιλαμβάνει κύτταρα που παράγουν και εκκρίνουν χημικές ουσίες που ιστορικά θεωρούνται παράγοντες σηματοδότησης του περιφερειακού συστήματος ανοσίας (πχ οι κυτταροκίνες και οι χημειοκίνες). Έτσι, η πρόοδος στην έρευνα βιοδεικτών θα είναι το κλειδί για ταχύτερη διάγνωση και πιο αποτελεσματική παρακολούθηση σε κλινικές δοκιμές, επιτάχυνση την ανάπτυξη φαρμάκων και τη μείωση του κόστους.