

WIŚNIEWSKA, Klaudia, OSTAŃSKA, Agnieszka, SZAFRAN, Adrianna, TERELAK, Wiktor, CIECHAŃSKI, Marcin, WITKOWSKA, Edyta, PIASEK, Laura, GODEK, Grzegorz, WIĘCŁAW, Kacper & STAŃKO, Katarzyna. Multiple sclerosis - A review of recent advances in diagnostics and treatments. *Quality in Sport*. 2023;14(1):57-64. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.14.01.004> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/44049>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398.

Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 17.05.2023. Revised: 25.05.2023. Accepted: 03.06.2023. Published: 03.06.2023.

**Klaudia Wiśniewska<sup>a</sup>, Agnieszka Ostańska<sup>b</sup>, Adrianna Szafran<sup>c</sup>, Wiktor Terelak<sup>d</sup>, Marcin Ciechański<sup>e</sup>,  
Edyta Witkowska<sup>f</sup>, Laura Piasek<sup>g</sup>, Grzegorz Godek<sup>h</sup>, Kacper Więclaw<sup>i</sup>, Katarzyna Stańko<sup>j</sup>**

## **STWARDNIENIE ROZSIANE - PRZEGLĄD OSTATNICH OSIĄGNIĘĆ W DIAGNOSTYCE I LECZENIU**

### **MULTIPLE SCLEROSIS - A REVIEW OF RECENT ADVANCES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENTS**

<sup>a</sup> Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0004-4732-806X>

email: [klaudiawisniewska1303@gmail.com](mailto:klaudiawisniewska1303@gmail.com)

<sup>b</sup> Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0000-3830-5625>

email: [agnieszkaostanska@gmail.com](mailto:agnieszkaostanska@gmail.com)

<sup>c</sup> Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0004-5723-338X>

email: [adrianna.esz@gmail.com](mailto:adrianna.esz@gmail.com)

<sup>d</sup> Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0001-9429-6038>

email: [wikter.wt@gmail.com](mailto:wikter.wt@gmail.com)

<sup>e</sup> Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Aleje Raclawickie 1, 20-059 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0001-6243-714X>

email: [ciechanski.mc@gmail.com](mailto:ciechanski.mc@gmail.com)

<sup>f</sup> Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Aleje Raclawickie 1, 20-059 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0005-6139-5282>

email: [edyta.witkowska321@gmail.com](mailto:edyta.witkowska321@gmail.com)

<sup>g</sup> Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0004-3104-3393>

email: [laurapiasek28@gmail.com](mailto:laurapiasek28@gmail.com)

<sup>h</sup> Szpital Miejski W Rudzie Śląskiej Sp. Z O.O., ul. Wincentego Lipa 2, 41-703 Ruda Śląska  
<https://orcid.org/0000-0001-7332-9534>

email: [Grzegorz\\_godek@o2.pl](mailto:Grzegorz_godek@o2.pl)

<sup>i</sup> Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SP ZOZ w Lublinie,  
Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0005-9959-6709>

email: [kwieclaww@gmail.com](mailto:kwieclaww@gmail.com)

<sup>j</sup> Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, ul. K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin  
<https://orcid.org/0009-0003-1097-2508>

email: [kasiastanko95@gmail.com](mailto:kasiastanko95@gmail.com)

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Stwardnienie rozsiane to częsta, przewlekła neurozapalna choroba OUN o podłożu autoimmunologicznym. Jest to najczęstsze nieurazowe schorzenie, które prowadzi do niepełnosprawności u młodych dorosłych. Występuje 3x częściej u kobiet. Jakość życia ludzi cierpiących na stwardnienie rozsiane jest często znacznie obniżona.

**Cel:** Celem tego przeglądu jest analiza najnowszych informacji dotyczących charakterystyki, diagnostyki i leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

**Metody i materiały:** Przegląd literatury dostępnej w bazie danych PubMed opublikowanych w latach 2016-2022, z użyciem następujących słów kluczowych: "multiple sclerosis"; "pathogenesis"; "immunology"; "genetics" and "treatment".

**Stan wiedzy:** Obecnie nie ma skutecznego lekarstwa na stwardnienie rozsiane, ale na przestrzeni ostatnich lat wzrosły możliwości terapeutyczne. Niestety skuteczność terapii modyfikujących przebieg choroby jest zbyt niska i nie mogą one zatrzymać postępującego procesu neurodegeneracyjnego w OUN. Ostatnim osiągnięciem jest opcja terapii MS przy pomocy komórek macierzystych. Ma to na celu przewycięcie utraty komórek nerwowych oraz zwiększenie zdolności naprawy endogennej mieliny.

**Wnioski:** Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił ogromny postęp wiedzy na temat patogenezy choroby oraz pojawiło się wiele nowych możliwości terapeutycznych to wciąż nasza wiedza na ten temat jest niepełna. Stanowi to wyzwanie dla tworzenia kolejnych leków i zahamowania postępu choroby.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, patogeneza, immunologia, genetyka, diagnostyka, leczenie

## Abstract

**Introduction:** Multiple sclerosis is a common chronic neuroinflammatory disease of the CNS with an autoimmune basis. It is the most common non-traumatic disorder that leads to disability in young adults. It occurs 3x more often in women. The quality of life of people suffering from multiple sclerosis is often significantly reduced.

**Objective:** The purpose of this review is to analyze the latest information on the characteristics, diagnosis and treatment of patients with multiple sclerosis.

**Methods and materials:** A review of the literature available in the PubMed database published between 2016 and 2022, using the following keywords: "multiple sclerosis"; "pathogenesis"; "immunology"; "genetics"; "diagnostics" and "treatment."

**State of knowledge:** Currently, there is no effective cure for multiple sclerosis but therapeutic options have increased over the past few years. Unfortunately, the effectiveness of disease-modifying therapies is too low and they cannot stop the progressive neurodegenerative process in the CNS. A recent development is the option of MS therapy using stem cells. This is to overcome the loss of nerve cells and increase the repair capacity of endogenous myelin.

**Conclusions:** Although knowledge of the pathogenesis of the disease has advanced tremendously in recent years and many new therapeutic options have emerged, our knowledge is still incomplete. This poses a challenge for creating more drugs and halting the progression of the disease.

**Key words:** multiple sclerosis, pathogenesis, immunology, genetics, diagnostics, treatment

**Wprowadzenie:** Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która w wyniku zapalenia uszkadza ochronną powłokę wokół nerwów w mózgu i rdzeniu kręgowym.

W obszarach mózgu i rdzenia kręgowego dotkniętych SM, sygnały przekazywane przez nerwy są spowolnione lub zablokowane, powodując objawy neurologiczne, które mogą skutkować obniżeniem jakości życia i niepełnosprawnością. Początek objawów występuje zwykle w wieku 20-30 lat. Kobiety są prawie 3 razy bardziej narażone na rozwój SM niż mężczyźni. Inne czynniki ryzyka zachorowania na SM obejmują pewne czynniki genetyczne, niski poziom witaminy D, niski poziom ekspozycji na światło słoneczne, zakażenie wirusem Epsteina-Barr oraz palenie papierosów [1]. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie informacji dotyczących występowania, diagnostyki, objawów oraz leczenia MS.

### **Etiopatogeneza**

**Genetyka:** Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko zachorowania na MS jest wyższe wśród krewnych pacjentów z MS, co sugeruje pewien stopień podatności genetycznej. W związku z tym, członkowie rodziny pierwszego stopnia ponoszą 2-4% ryzyko rozwoju MS w porównaniu z szacowanym 0,1% w populacji ogólnej. Najsilniejsze powiązanie stwierdzono z allelami głównego układu zgodności tkankowej, przy czym HLA-DRB1 jest allelem największego ryzyka w MS[2].

Geny HLA kodują polimorficzne glikoproteiny powierzchni komórki, które są zaangażowane w regulację immunologiczną poprzez rozpoznawanie wewnątrzkomórkowych białek niesamodzielnych (klasa I), albo zewnątrzkomórkowych (klasa II) [3].

**Zjawiska immunologiczne i autoimmunologiczne:** Patogenezę MS tłumaczy się infiltracją leukocytów, głównie limfocytów T i B, w mózgu i rdzeniu kręgowym. Sugerowano, że stan zapalny w OUN selektywnie rekrutuje autoreaktywne limfocyty T, które następnie celują w autoantygeny w tkance mózgowej. Okazuje się, że dystrybucja limfocytów jest specyficzna dla danej populacji, gdzie komórki T CD8+ występują głównie przy krawędziach, natomiast komórki T CD4+ są zlokalizowane w głębi zmian. Hiperaktywacja komórek Th1 może prowadzić do uszkodzenia tkanek i przewlekłego zapalenia, które często występuje w chorobach autoimmunologicznych. Komórki Th17 znane są z wydzielania wysokich poziomów interleukiny (IL) 17A, IL-17F, IL-21 oraz niskiej produkcji interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )[4].

Regulacyjne komórki B (Bregs) stanowią niewielką populację komórek B, która uczestniczy w immunoregulacji i supresji odpowiedzi immunologicznej. Ze względu na ograniczone dane dotyczące fenotypu Bregs, są one zwykle identyfikowane na podstawie zdolności do wydzielania IL-10 i określane jako komórki B10. Poza produkcją IL-10, Bregs wywierają swoje funkcje poprzez ekspresję innych cytokin regulatorowych, takich jak TGF $\beta$  i IL-35 lub poprzez generację i utrzymanie Tregs. Rola komórek B była badana przy użyciu przeciwciał monoklonalnych skierowanych na komórki B (anty-CD20)[5]

Limfocyty T  $\gamma\delta$  są podzbiorem komórek T, które, jak się uważa, łączą odporność wrodzoną i nabytą, przyczyniając się do wczesnego uszkodzenia tkanek w MS. Rzeczywiście, frakcja komórek T  $\gamma\delta$ , które wykazują ekspresję V $\gamma$ 2, znajduje się w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Limfocyty T  $\gamma\delta$  promują demielinizację w wyniku ich aktywności cytotoksycznej przeciwko oligodendrocytom, w której pośredniczy ligand Fas, a także poprzez aktywację ADCC, perforyny i granzymu B. Ponadto oligodendrocyty wyrażają hsp60, o którym mówi się, że indukuje ekspansję limfocytów T  $\gamma\delta$ , co sugeruje rozmowa krzyżowa między komórkami, w której oligodendrocyty mogą być celem komórek T  $\gamma\delta$ , a także wyzwalaczem ekspansji komórek T  $\gamma\delta$ .

Komórki tuczne zostały opisane w dużej liczbie w plakach MS i są rekrutowane w odpowiedzi na gradienty chemokin RANTES. Komórki tuczne są odpowiedzialne za uwalnianie histaminy i tryptazy, które przyczyniają się do otwarcia bariery krew-mózg (BBB) i rekrutacji komórek zapalnych do OUN. Ponadto tryptaza i chymaza wytwarzane przez komórki tuczne aktywują kaskadę prekursorów metaloproteinazy macierzy (MMP), która promuje neurodegenerację.

Mikroglej rezydujący w OUN i rekrutowane makrofagi są ważnymi graczami w stanach zapalnych i patologii OUN. Początkowo opisano dwa profile polaryzacji dla makrofagów i mikrogleju: profil prozapalny, który jest odpowiedzialny za produkcję cytokin (IL-12, IL-23), chemokin i metabolitów, które biorą udział w neurodegeneracji i działają jako transportery opancerzone i profil immunoregulacyjny, który bierze udział w usuwaniu resztek niezbędnych do remielinizacji. Jednak teraz jest jasne, że w SM można zidentyfikować wiele stanów aktywacji mikrogleju i makrofagów. Niektóre z tych podzbiorów wytwarzają produkty neurotoksyczne, takie jak TNF- $\alpha$ , reaktywne formy tlenu i reaktywne formy azotu [np. tlenek azotu (NO)], które mogą mieć bezpośrednie działanie neurotoksyczne w SM.

Astrocyty są najbardziej licznymi komórkami gębowymi w OUN. Astrocyty modulują zapalenie OUN poprzez ekspresję cytokin, chemokin i cząsteczek powierzchniowych, które uczestniczą w interakcjach komórek z innymi komórkami OUN. Chociaż astrocyty nie pochodzą od żadnego prekursora układu odpornościowego i nie są ściśle komórkami odporności wrodzonej, mogą promować wrodzone zapalenie i neurodegenerację w SM poprzez ekspresję cytokin (np. IL-6 i TNF), chemokin (np. CCL2) i neurotoksycznych metabolitów (np. NIE). I odwrotnie, specyficzne podzbiory astrocytów mogą ograniczać autoimmunizację limfocytów T w OUN poprzez wydzielanie cytokin. Warto zauważyć, że astrocyty, mikroglej i monocyty nie działają w izolacji.

Rzeczywiście, stanowią słabo scharakteryzowane interakcje komórkowe, które mogą wzmacniać patologię OUN i mogą oferować nowe cele interwencji terapeutycznej.

Komórki naturalnych zabójców (NK) to wrodzone komórki odpornościowe, które uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej przeciwko kilku typom nowotworów i infekcjom drobnoustrojów. Komórki NK można klasyfikować zgodnie z ich charakterystyką zasiedlania. Podzbiór CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup> komórek NK zawiera komórki ekspresujące perforynę, które znajdują się we krwi obwodowej i śledzionie i wykazują aktywność cytotoksyczną przeciwko komórkom nowotworowym. Natomiast komórki NK CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup> NK lokują się w węzłach chłonnych i migdałkach i nie wydzielają perforyny. Liczba komórek NK CD56 jest zmniejszona u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i wydają się odgrywać rolę immunoregulacyjną w chorobie poprzez wydzielanie cytokin immunomodulujących, takich jak IL-5, IL-13 i TGF- $\beta$  oraz indukowanie lizy komórek docelowych poprzez mechanizmy zależne od perforyny i TRAIL. Ponadto ostatnio wykazano, że komórki NK indukują ekspresję TRAIL w astrocytach, co może następnie promować apoptozę komórek T sterowaną przez TRAIL. Ważnych spostrzeżeń na temat roli komórek CD56 NK w SM uzyskano podczas badania efektów terapeutycznych w SM przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko IL-2 (daklizumab), które wywołały ekspansję komórek CD56 NK z równoczesną znaczną poprawą choroby. Jednak potrzebne są dodatkowe badania, aby zrozumieć wpływ wielu podzbiorów NK w SM[2].

**Rola wirusów:** Istnieją coraz solidniejsze dowody na to, że patogenną rolę w wyzwalaniu reakcji autoimmunologicznych w MS odgrywa brak kontroli nad przewlekłymi infekcjami wirusowymi. Dowody dotyczące herpeswirusów EBV i CMV wskazują, że pacjenci, którzy nigdy nie byli zakażeni tymi wirusami, mają zmniejszone ryzyko zachorowania, podczas gdy aktywacja wirusów i związane z nimi reakcje immunologiczne są powiązane z patologią MS[6].

Mechanizm (lub mechanizmy) rozwoju SM wywołanego przez EBV pozostaje nieuchwytny. Możliwości obejmują mimikrę molekularną, poprzez którą sekwencje białek wirusa EBV naśladują ludzkie białka mieliny i inne białka OUN i w ten sposób wywołują autoimmunologię przeciwko antygenom mieliny i OUN[7].

**Mikrobiom jelitowy:** Metabolicznie obecność mikrobioty jelitowej ma korzystne implikacje dla jelit gospodarza. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFAs), takie jak octan, propionian i maślan, są produktami fermentacji bakteryjnej niestrawnych węglowodanów pochodzących z włókien złożonych; w przypadku braku mikrobioty jelitowej, włókna przeszłyby przez przewód pokarmowy niewykorzystane. SCFAs zapewniają również korzyści immunologiczne dla gospodarza poprzez regulację ekspresji genów w komórkach odpornościowych i przesunięcie ich w kierunku fenotypu regulacyjnego, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i wzmocnienie bariery jelitowej, jak również bariery krew-mózg[8].

**Witamina D3:** Niskie stężenie 25-OH-D w surowicy (około 20 ng/mL) obserwuje się zwykle u chorych na SM już na początku choroby, tj. na etapie zespołu izolowanego klinicznie (CIS) lub pierwszych nawrotów choroby[9].

Zmiany w MS mogą pojawiać się w całym OUN i są najłatwiej rozpoznawalne w istocie białej jako ogniska demielinizacji. Dowody z MRI i patologii (biopsje i autopsje) wskazują, że najwcześniejsze etapy demielinizacji istoty białej są heterogeniczne i rozwijają się w ciągu miesięcy. Co ciekawe, niezależnie od konkretnego wzorca immunologicznego wczesnej demielinizacji, analiza aktywnych zmian, zarówno w czasie, jak i przestrzeni, sugeruje, że u każdej osoby dominuje jeden mechanizm immunologiczny. Zgodna z tym poglądem jest obserwacja, że wymiana osocza, która usuwa z krążenia patogenne przeciwciała, łagodzi nawroty, które są odporne na początkowe leczenie glikokortykoidami, tylko u tych pacjentów, u których aktywne zmiany zawierają immunoglobuliny i dopełniacz. Mielina nie jest wyłączną domeną istoty białej, a demielinizacja w SM dotyczy również istoty szarej.[10].

**Obraz kliniczny:** Objawy kliniczne i oznaki SM są zmienne i mogą wynikać z zaangażowania dróg czuciowych, ruchowych, wzrokowych i pnia mózgu. Obejmują one zmęczenie, spastyczność, niestabilność chodu, objaw Lhermitte'a, zjawisko Uhthoffa, zatrzymanie/nietrzymanie moczu lub pogorszenie funkcji poznawczych. Często pierwsze zdarzenie kliniczne u pacjentów, określane jest jako klinicznie izolowany zespół (CIS) i może być to zapalenie nerwu wzrokowego, niepełne zapalenie rdzenia lub zespół pnia mózgu[11]. Dysfunkcja dolnych dróg moczowych może objawiać się jako problemy z trzymaniem lub oddawaniem moczu. Objawy związane z zaleganiem moczu (overactive bladder, OAB) obejmują parcie na mocz, zwiększoną częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia, nykturię (częstomocz nocny) i nietrzymanie moczu. Natomiast objawy związane z oddawaniem moczu to: chwiejność oddawania moczu, słaby i przerywany strumień, parcie na mocz, podwójne oddawanie moczu i uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu[12].

Spektrum fenotypowe i prezentacje MS obejmują zespół klinicznie izolowany (CIS), rzutowo-remisyjny (RRMS), wtórnie postępujący (SPMS) i pierwotnie postępujący (PPMS).

Wcześniejsza klasyfikacja zawierająca postać postępująco-nawracającą została usunięta; Ci pacjenci, którzy należeli do tej kategorii, są obecnie uważani za PPMS[13].

Zespół izolowany klinicznie (CIS) jest początkową prezentacją w 80% przypadków MS. CIS obejmuje ostry atak kliniczny dotyczący jednego lub więcej miejsc w OUN i może przekształcić się w rzutowo-remisyjne MS (RRMS). W przypadku RRMS po każdym epizodzie klinicznym następuje zwykle dobry powrót do zdrowia. Z czasem dochodzi do kumulacji niepełnosprawności i niepełnego powrotu do zdrowia po każdym nawrocie choroby. Po 10-15 latach od rozpoznania RRMS u 80% osób rozwija się wtórnie postępujące SM[14].

**Diagnostyka:** MS rozpoznaje się na podstawie połączenia cech klinicznych i radiologicznych. Kryteria McDonald'a z 2017 roku są standardem stosowanym do diagnozowania wszystkich postaci SM. U podstaw diagnozy leży pięć kluczowych zasad:

1. Zespół "typowy" dla MS (zapalenie nerwu wzrokowego, zespół mózdkowy,)
2. Obiektywne dowody zajęcia OUN (prawie zawsze rezonans magnetyczny [MRI] mózgu i rdzenia kręgowego potwierdzający zmiany demielinizacyjne)
3. Rozprzestrzenianie się w przestrzeni - zmiany dotyczą wielu obszarów OUN
4. Rozprzestrzenianie się w czasie - wielokrotne kliniczne zdarzenia demielinizacyjne lub MRI wykazujące zarówno zmiany wzmacniające się kontrastowo (wskazujące na ostrą demielinizację), jak i nie wzmacniające się kontrastowo (wskazujące na przewlekłe działanie)
5. Brak lepszego wyjaśnienia dla objawów[15].

Podejrzewa się, że nadmierne uproszczenie kryteriów diagnostycznych MS mogło zwiększyć ryzyko błędnej diagnozy (i w konsekwencji niewłaściwego stosowania terapii). Aby zminimalizować to ryzyko, należy zidentyfikować bardziej charakterystyczne cechy MRI dla MS. Z tej perspektywy, objaw żyły centralnej jest jednym z najbardziej obiecujących. Zgodnie z danymi zastosowanie T2-zależnego obrazowania wielkości i fazy przy 3.0 i 7.0T wykazało, że wiele zmian w MS tworzy się wokół małych naczyń. Stwierdzono, że odsetek zmian wykazujących obecność centralnej żyły okazał się wyższy w MS w porównaniu z innymi schorzeniami.

Badanie pilotażowe, które obejmowało pacjentów z MS z i bez chorób współistniejących, pacjentów z migreną i innych z błędną diagnozą MS, wykazało, że ocena żył centralnych w trzech zmianach w istocie białej wykazała dobrą swoistość, czułość i wiarygodność międzyosobniczą w diagnostyce różnicowej MS[16].

MRI mózgu i rdzenia kręgowego jest badaniem z wyboru w przypadku podejrzenia SM lub klinicznie izolowanego zespołu (CIS).

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) może wykazać ograniczone pasma oligoklonalne - immunoglobuliny obecne w CSF, ale nie w surowicy, wskazujące na produkcję przeciwciał w OUN. Mogą one stanowić przydatną pomoc diagnostyczną w przypadkach atypowych lub wczesnych. Nie są jednak wymogiem diagnostycznym[14]. Jeśli pacjenci z CIS prezentowali unikalne prążki oligoklonalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), konwersja do SM była ponad dwukrotnie bardziej prawdopodobna[17].

**Klasyfikacja:** Do oceny zaawansowania choroby używanych jest wiele skal i klasyfikacji. Główną skalą używaną do oceny nasilenia objawów i niepełnosprawności jest skala EDSS (rozszerzona skala stanu niepełnosprawności).

EDSS 0-4.5 - Począwszy od braku objawów do łagodnego lub umiarkowanego zmęczenia, niestabilności/nieruchomości, zmian sensorycznych, łagodnego upośledzenia chodzenia i zmniejszenia ostrości widzenia; objawów ze strony jelit i/lub pęcherza moczowego; zmienionego nastroju i zaburzeń poznawczych.

EDSS 5-6.5 - Progresja któregośkolwiek lub wszystkich objawów wymienionych powyżej.

EDSS 7-9 - Ciągłe pogarszanie się wszystkich wymienionych wyżej objawów.

Chód - od 10 stóp z chodzikiem do ograniczenia do łóżka i wózka inwalidzkiego;

Przenoszenie - od minimalnej pomocy do całkowitej pomocy;

Równowaga w pozycji siedzącej - od niezależnej do całkowitej pomocy;

Równowaga w pozycji stojącej - od niezależnej z dwustronnym wsparciem do niezdolnej do samodzielnego stania[18].

**Leczenie:** Obecnie na stwardnienie rozsiane nie ma lekarstwa, ale istnieją opcje leczenia. Leczenie stwardnienia rozsianego (SM) dzieli się na 3 kategorie: leczenie zaostrzeń, spowolnienie postępu choroby za pomocą terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) oraz terapie objawowe[19]. Wachlarz dostępnych neurologom terapii modyfikujących przebieg choroby (DMTs - disease-modifying therapies) stosowanych w rzutowo-remisyjnym SM w ostatnich latach znacznie się poszerzył. Produkty licencjonowane od 2013 roku to: fumanan dimetylu (Tecfidera), alemtuzumab (Lemtrada), pegylowany interferon-beta (Plegridy) oraz octan glatirameru (Copaxone) 40 mg. Terapie różnią się znacznie pod względem skuteczności, profilem działań niepożądanych i wymaganiami dotyczącymi monitorowania bezpieczeństwa[20].

Natalizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, jest inhibitorem integryny  $\alpha 4\beta 1$ , cząsteczki adhezyjnej wyrażanej na powierzchni limfocytów i biorącej udział w transmigracji przez śródbłonek do OUN. Natalizumab jest podawany w postaci wlewu dożylnego raz na 4 tygodnie. Natalizumab jest bardzo skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów i spowalnianiu progresji choroby u chorych na RRMS w porównaniu z placebo lub IFN  $\beta$ -1a[21].

Fingolimod jest nieselektywnym modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P), który wiąże się z podtypami receptorów S1PR1, S1PR3, S1PR4 i S1PR5 i był pierwszym doustnym DMT zatwierdzonym do leczenia RRMS. Jednakże fingolimod może być związany z obawami dotyczącymi bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, okulistycznego, płucnego i wątrobowego.

Ozanimod jest badanym doustnym DMT i selektywnym modulatorem receptora S1P, przeznaczonym do oddziaływania wyłącznie na podtypy receptorów S1PR1 i S1PR5[22].

Fumaran dimetylu wywiera działanie przeciwzapalne i cytoprotekcyjne poprzez aktywację szlaku czynnika jądrowego(Nrf2) oraz szlaków niezależnych od Nrf2. Fumaran dimetylu jest na ogół dobrze tolerowany, ale leczenie było związane z pewnym ryzykiem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii[21].

Teriflunomid (Aubagio) jest aktywnym metabolitem leflunomidu, leku stosowanego w reumatoidalnym i łuszczykowym zapaleniu stawów, tabletki 14 mg raz na dobę jest zatwierdzona w RRMS. Ze względu na podejrzenie teratogenności powinien być stosowany ostrożnie u kobiet płodnych[23].

Początkowe zainteresowanie IFN- $\beta$  jako potencjalną opcją terapeutyczną w stwardnieniu rozsianym było motywowane przede wszystkim znaną aktywnością przeciwwirusową IFN- $\beta$ . Następnie odkryto immunomodulacyjne i antyproliferacyjne właściwości IFN- $\beta$ . Główną drogą, na której IFN- $\beta$  wywołuje swój efekt, jest aktywacja szlaku kinazy Janusa (JAK) - transduktorów sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT). IFN- $\beta$  wiążąc się z receptorem IFN typu I powoduje fosforylację STAT1 i STAT2 oraz tworzenie heterodimerów STAT1-STAT2, które przenoszą się do jądra, wiążą element odpowiedzi stymulowany przez IFN (ISRE) i modulują ekspresję genów regulowanych przez ISRE[24].

Ocrelizumab, pierwsze zatwierdzone przeciwciało monoklonalne anti-CD20, selektywnie usuwa komórki B wykazujące ekspresję CD20, zachowując w dużym stopniu prawidłową funkcję immunologiczną. PPMS okazał się trudniejszy do leczenia niż RRMS, a Ocrelizumab jest obecnie jedynym DMT zatwierdzonym w tym fenotypie. WytyczneECTRIMS/EAN z 2018 roku zalecają, aby u pacjentów z aktywnym RRMS wybór leczenia spośród szerokiej gamy dostępnych leków o umiarkowanej do wysokiej skuteczności (z ocrelizumabem wśród nich) został osiągnięty w porozumieniu z indywidualnym pacjentem i powinien zależeć od takich czynników, jak charakterystyka pacjenta i choroby współistniejącej, nasilenie/aktywność choroby, profile bezpieczeństwa leków i dostępność leków[25]. Ocrelizumab zmniejsza progresję klinicznej niesprawności o około jedną czwartą i poprawia inne kliniczne i MRI markery aktywności choroby[21].

Istnieje też opcja terapii MS komórkami macierzystymi (HSCs). Hematopoetyczne komórki macierzyste (HSCs) są rzadkimi komórkami, które charakteryzują się pluripotencjalnością i zdolnością do samoodnowy. HSCs są mobilizowane ze szpiku kostnego przez leczenie cyklofosfamidem (Cy) i czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów (G-CSF). Powodem podawania Cy jest zapobieganie ewentualnemu nawrotowi SM w wyniku działania G-CSF. Po 4 lub 5 dniach, HSCs są pobierane za pomocą żyły obwodowej. Po wybarwieniu przez przeciwciało anti-CD34 przeciwciałem monoklonalnym, komórki są oczyszczane przy użyciu sortowania komórek aktywowanych fluorescencją lub separacji aktywowanej magnetycznie, a następnie są przechowywane zamrożone do czasu transplantacji[26].

Promowanie neuroprotekcji w stwardnieniu rozsianym jest dużym wyzwaniem, ponieważ nieodwracalna niepełnosprawność jest silnie skorelowana z nagromadzeniem uszkodzeń neuronów. Trwa kilka badań nad produktami promującymi remielinizację. W tym kontekście ukazały się negatywne wyniki badania AFFINITY dotyczącego wpływu opicinumabu na niepełnosprawność u pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, co zakończyło rozwój strategii anti-LINGO-1. Beksaroten w celu promowania remielinizacji został również poddany próbie u pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i chociaż podstawowy wynik skuteczności był negatywny, a lek był źle tolerowany. Wyniki wtórne sugerują, że może on promować naprawę mieliny[27].

W ciągu ostatnich pięciu lat poczyniono silne spostrzeżenia na temat genetycznych podstaw choroby, jej powiązań środowiskowych, jej charakterystyki za pomocą MRI i jej podatności na leczenie za pomocą immunomodulacji. Ten postęp przygotowuje teraz społeczność stwardnienia rozsianego do osiągnięcia cennego celu, jakim jest zmniejszenie obciążenia wywieranego przez postępujące stwardnienie rozsiane[28].

**Szczepienia:** Sugestie dotyczące tego, jak i kiedy stosować szczepienia w MS jest podobne do populacji ogólnej. Skuteczność jest jedną częścią równania, podczas gdy ryzyko związane z praktyką szczepienia to druga część równania. Szczepionki inaktywowane są ogólnie uważane za bezpieczne, natomiast żywe mogą wymagać dalszej analizy ryzyka i korzyści, zwłaszcza w przypadku pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne[29]. Nieżywe szczepionki COVID-19 są prawdopodobnie bezpieczne i skuteczne u pacjentów z SM, którzy otrzymują różne DMT. Zdarzenia demielinizacyjne występują niezwykle rzadko w przypadku większości szczepionek COVID-19 i były zgłaszane głównie w przypadku szczepionek wektorowych. U leczonych pacjentów z SM należy w miarę możliwości unikać żywych atenuowanych szczepionek. U pacjentów z SM przyjmujących modulatory S1P i DMT zubożające komórki można spodziewać się osłabionej, ale częściowo ochronnej odpowiedzi na szczepionkę. Nie przewiduje się, aby inne DMTs wpływały znacząco na skuteczność szczepionek COVID-19[30].

**Podsumowanie:** Podsumowując, stwardnienie rozsiane nadal jest chorobą, która stanowi wyzwanie dla nowoczesnej medycyny. Kolejne badania i dane jakie przynoszą, pozwalają lepiej zrozumieć naturę tego schorzenia, indywidualnie dobierać terapie i kontrolować jego przebieg. W najbliższych latach wybór leków na MS będzie wypełniony kilkoma nowymi opcjami terapeutycznymi co stanowi nadzieję dla najciężej chorych na zahamowanie postępu choroby. Potrzebne są dalsze badania, które pozwolą określić stopień przydatności klinicznej poszczególnych metod terapii.

**Bibliografia:**

- [1] Marcus R. What Is Multiple Sclerosis? *JAMA*. 2022 Nov 22;328(20):2078. doi: 10.1001/jama.2022.14236. PMID: 36413229.
- [2] Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:121-139. doi: 10.1146/annurev-pathol-052920-040318. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34606377.
- [3] Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jul 2;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951. PMID: 29440325; PMCID: PMC6027932.
- [4] Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, Lezhnyova V, Khaibullin T, Martynova E, Khaiboullina S, Baranwal M. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469. PMID: 36211343; PMCID: PMC9539795.
- [5] Ruiz F, Vigne S, Pot C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2019 Nov;41(6):711-726. doi: 10.1007/s00281-019-00765-0. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732775; PMCID: PMC6881249.
- [6] Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun 13;12(6):643. doi: 10.3390/v12060643. PMID: 32545816; PMCID: PMC7354629.
- [7] Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):264-265. doi: 10.1126/science.abm7930. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35025606.
- [8] Ochoa-Repáraz J, Kirby TO, Kasper LH. The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jun 1;8(6):a029017. doi: 10.1101/cshperspect.a029017. PMID: 29311123; PMCID: PMC5983160.
- [9] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28619429.
- [10] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483. PMID: 29320652; PMCID: PMC6942519.
- [11] Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):212-225. doi: 10.1055/s-0038-1649502. Epub 2018 May 23. PMID: 29791948.
- [12] Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jun 28;18(8):54. doi: 10.1007/s11910-018-0857-z. PMID: 29956001; PMCID: PMC6022518.
- [13] Schiess N, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016 Aug;36(4):350-6. doi: 10.1055/s-0036-1585456. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27643903.
- [14] Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53. PMID: 27956442; PMCID: PMC6329568.
- [15] Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Stwardnienie rozsiane: diagnoza, terapia modyfikująca przebieg choroby i rokowanie. *Aust J Gen Pract*. 2022 kwiecień;51(4):199-206. doi: 10.31128/AJGP-07-21-6103. PMID: 35362004.
- [16] Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. MRI in multiple sclerosis: what is changing? *Curr Opin Neurol*. 2018 Aug;31(4):386-395. doi: 10.1097/WCO.0000000000000572. PMID: 29952834.
- [17] Göbel K, Kleinschnitz C, Meuth SG. Advances in Multiple Sclerosis 2017. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 19;19(3):901. doi: 10.3390/ijms19030901. PMID: 29562661; PMCID: PMC5877762.
- [18] Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, Giesser B, Halper J, Karpatkin H, Keller J, Ng AV, Pilutti LA, Rohrig A, Van Asch P, Zackowski K, Motl RW. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(12):1459-1469. doi: 10.1177/1352458520915629. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32323606; PMCID: PMC7575303.
- [19] Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2021 Jun;289(6):771-791. doi: 10.1111/joim.13215. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33258193; PMCID: PMC8246813.
- [20] McCarthy C, Thorpe J. Some recent advances in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Sep;263(9):1880-6. doi: 10.1007/s00415-016-8124-1. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27113601.
- [21] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32682869; PMCID: PMC7704606.

- [22] Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, Mehta R, Pelletier C, Kao D, Sheffield JK, Stonehouse T, Signorovitch J. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2020 Mar;9(4):275-285. doi: 10.2217/cer-2019-0169. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31948278.
- [23] Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2021 Jun;289(6):771-791. doi: 10.1111/joim.13215. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33258193; PMCID: PMC8246813.
- [24] Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon  $\beta$  for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Nov 1;8(11):a032003. doi: 10.1101/cshperspect.a032003. PMID: 29311124; PMCID: PMC6211378.
- [25] Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022 Feb;82(3):323-334. doi: 10.1007/s40265-022-01672-9. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192158; PMCID: PMC8862399.
- [26] Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1084:145-174. doi: 10.1007/5584\_2018\_247. PMID: 30039439.
- [27] Maillart E, Lubetzki C. Multiple sclerosis in 2020: un bon cru. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):12-13. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30441-5. PMID: 33340473; PMCID: PMC7837095.
- [28] Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):345-53. doi: 10.1097/WCO.0000000000000319. PMID: 27058221; PMCID: PMC7882195.
- [29] Williamson EM, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Apr;16(4):36. doi: 10.1007/s11910-016-0637-6. PMID: 26922172.
- [30] Kelly H, Sokola B, Abboud H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2021 Jul 15;356:577599. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577599. Epub 2021 May 4. PMID: 34000472; PMCID: PMC8095041.