



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Ο ανοσοτροποποιητικός ρόλος της κουρκουμίνης στη
Σκλήρυνση Κατά Πλάκας”**

Αμπατζίδου Δήμητρα

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Π. Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ξηρομερήσιου Γεωργία, Επίκουρος Καθηγήτρια – Μόνιμη Νευρολογίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Λάρισα, 2023

UNIVERSITY OF THESSALY



**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

"The immunomodulatory role of curcumin in multiple sclerosis"

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u>	3
<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	5
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	6
<u>ABSTRACT</u>	7
<u>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</u>	8
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	11
<u>1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ</u>	11
<u>1.1 Νευρικό σύστημα και νευρώνες</u>	12
<u>1.2 Νευράξονας και μυελίνη</u>	12
<u>2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</u>	13
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	15
<u>1. ΜΟΡΦΕΣ-ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ</u>	15
<u>2. ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ</u>	16
<u>3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ</u>	19
<u>3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες</u>	21
<u>3.2 Γενετική προδιάθεση</u>	22
<u>4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</u>	23
<u>4.1 Κούραση</u>	24
<u>4.2 Προβλήματα όρασης</u>	24
<u>4.3 Μη φυσιολογικές αισθήσεις</u>	24
<u>4.4 Μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία και αδυναμία</u>	25
<u>4.5 Πόνος</u>	25
<u>4.6 Προβλήματα με τη σκέψη, τη μάθηση και τον προγραμματισμό</u>	25
<u>4.7 Θέματα ψυχικής υγείας</u>	26
<u>4.8 Σεξουαλικά προβλήματα</u>	26
<u>4.9 Προβλήματα της ουροδόχου κύστης</u>	26
<u>4.10 Προβλήματα του εντέρου</u>	27
<u>4.11 Δυσκολίες ομιλίας και κατάποσης</u>	27
<u>5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</u>	27
<u>6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u>	29
<u>6.1 Ο ρόλος της ανάλυσης του ENY στη διάγνωση της ΠΣ</u>	31
<u>7. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ</u>	32
<u>8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	33

8.1 Γενετικοί παράγοντες	34
8.2 Λοιμώξεις και ιοί	34
8.3 Αυτοάνοσα νοσήματα	35
8.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής	36
• Γεωγραφία	36
• Βιταμίνη D	37
• Κάπνισμα	37
• Παχυσαρκία	38
• Ηλικία	38
• Φύλο	38
• Φυλή και εθνικότητα	39
8.5 Παράγοντες που δεν αποτελούν κίνδυνο	41
8.6 Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για εκτενέστερη έρευνα	42
9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	42
9.1 Τροποποιητικές Θεραπείες	42
9.2 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας	43
• Συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες	43
• Σπάνια χρησιμοποιούμενες τροποποιητικές θεραπείες για την RMS	46
9.3 Θεραπεία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας	47
• Πρωτογενής	47
• Δευτερογενής	47
ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ	47
1. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ	47
2. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΗ ΈΡΕΥΝΑ	48
3. ΚΟΥΡΚΟΥΜΑΣ	49
4. ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ	49
5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	53
5.1 Αυτοανοσία	53
5.2 Αναστολή απόπτωσης	54
5.3 Ανοτροποποιητικές επιδράσεις στη λειτουργία των αστροκυττάρων.	55
5.4 Αναστολή κυτταροκινών και άλλων σχετικών παραγόντων μεταγραφής.	55
5.5 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και στρες του ενδοπλασματικού δικτύου.	56
5.6 Εκφυλισμός άξονα	56
6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	57
6.1 Βελτίωση θεραπευτικής ικανότητας κουρκουμίνης.	58
6.2 Συστήματα παροχής κουρκουμίνης.	59

<u>6.3</u>	<u>Αύξηση απορρόφησης και δράσης κουρκουμίνης.</u>	59
<u>6.4</u>	<u>Νανοσωματίδια</u>	60
<u>6.5</u>	<u>Λιποσώματα, μικκύλια και σύμπλοκα φωσφολιπιδίων</u>	60
<u>6.6</u>	<u>Μικρογαλάκτωμα/μικροενθυλάκωση</u>	60
<u>6.7</u>	<u>Εμφυτεύσιμη κουρκουμίνη</u>	61
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>		62

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μπόγδανο Π. Δημήτριο, Καθηγητή Παθολογίας-Ρευματολογίας της Πανεπιστημιακής Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας του Τμήματος Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας (ΣΕΥ), του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ευκαιρία που μου πρόσφερε να συνεργαστώ μαζί του, σε αυτή τη διπλωματική εργασία.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την κ. Ξηρομερήσιου Γεωργία, Μόνιμη Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας και τον κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, για την στήριξη και την συμβολή τους στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αφιερώσω αυτή την εργασία στα μέλη της οικογένειάς μου και στους δικούς μου ανθρώπους, που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτή τη διαδρομή, που με την επιμονή και την ενθάρρυνσή τους με βοήθησαν να ολοκληρώσω την διπλωματική μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, δημιουργείται βλάβη στη μυελίνη, δηλαδή στο περίβλημα των νευρώνων. Τα αίτια δεν είναι ακριβή, ωστόσο εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενώ άλλοι λειτουργούν επιβαρύνοντας την υπάρχουσα κατάσταση. Υπάρχουν διάφορες μορφές της νόσου, κάποιες από τις οποίες οδηγούν σε αναπηρία. Όσον αφορά τη θεραπεία, δεν έχει βρεθεί κάποια γνωστή αλλά χρησιμοποιούνται τροποποιητικές θεραπείες που επεμβαίνουν στην ανοσολογική απόκριση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ελκυστικός φαίνεται να είναι και ο ανοσοτροποποιητικός ρόλος της κουρκουμίνης, μιας και επεμβαίνει σε διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια, επιδρά και κύτταρα και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, οδηγώντας σε θεραπευτικά αποτελέσματα, τόσο σε άλλες ασθένειες όσο και στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system. In particular, damage is caused to the myelin, i.e. the covering of the neurons. The causes are not exact, but both genetic and environmental factors are involved, while others work by exacerbating the existing condition. There are various forms of the disease, some of which lead to disability. In terms of treatment, no known treatment has been found, but modifying therapies that interfere with the immune response of multiple sclerosis are used. The immunomodulatory role of curcumin also seems to be attractive, since it intervenes in various signaling pathways, affects cells and other inflammatory factors, leading to therapeutic effects, both in other diseases and in multiple sclerosis.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

ΕΙΟ: Ευρωπαϊκός Ιατρικός Οργανισμός

ΕΝΥ:Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΣΚΠ: Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

ΑΡΑ: Antigen-Presenting Cell

ΑΑ8: Cluster of Differentiation

ΑΙΣ: Cisgender

ΑΑ: Carbon oxide

ΑΑΑ: Cyclooxygenase

ΑΑΑ2: Chemokine (C-C motif) Ligand 2

ΑΑΑΑ: C/ΕΒΡ Homologous Protein

ΑΙΣ: Dissemination of lesions In Space

ΑΙΤ: Dissemination of lesions In Time

ΑΑ: Dendritic cell

ΑΑΑ: Disability Status Scale

ΑΑΑΑ: Expanded Disability Status Scale

ΑΒΒ: Epstein-Barr

ΑΙΑΑ: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ΑΑΑΑΑ: Formylmethionyl-leucyl-phenylalanine Receptor

ΑΑΑ: Fas Ligand

ΑΑΑ: Food and Drug Administration

ΑΑΑ3: Forkhead box P3

ΑΑΑ: Guillain-Barre Syndrome

ΑΑΑ-ΑΑ: Human Leukocyte Antigen ΑΑ

ΑΑΑ-ΑΑ: Human Leukocyte Antigen ΑΑ

HLA-DRB: Human Leukocyte Antigen DR Beta

iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase

IL: Interleukin

IFN γ : Interferon gamma

IgG: Immunoglobulin G

JAK/STAT: Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription

JNK: c-Jun N-terminal Kinases

LPS: Lipopolysaccharides

MPO: Myeloperoxidase

MHC: Major Histocompatibility Complex

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MyD88: Myeloid Differentiation primary response 88

MBP: Myelin Basic Protein

MMP-9: Matrix Metalloproteinase 9

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

NRF: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NO: Nitric Oxide

OCB: Oligoclonal Bands

PAFR: Platelet-Activated Factor Receptor

PP: Primary Progressive

PGE2: Prostaglandin E2

PR: Progressive-Relapsing

PHA: Phytohaemagglutinin

PAINS: Pan-Assay Interference compounds

ROS: Reactive Oxygen Species

RR: Relapsing-Remitting

SP: Secondary Progressive

SEP: Somatosensory Response

SIP: Siponimod

SOCS: Suppressor Of Cytokine Signaling

Th: T helped cells

TLR: Toll-Like Receptor

TNF-a: Tumor Necrosis Factor-a

T1D: Type 1 Diabetes

TGFβ: Transforming growth factor beta

Treg: T regular cell

UPR: Unfolded Protein Response

VEP: Evoked Photic

XBP-1: X-Box Binding Protein 1

ZO-1: Zonula Occludens-1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση, γλοίωση και νευρωνική απώλεια (Tafti et al., 2022). Συγκεκριμένα, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται

στο προστατευτικό περίβλημα των νευρικών ινών, την μυελίνη, προκαλώντας προβλήματα επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος. Τελικά, η ασθένεια μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη ή επιδείνωση των νεύρων (Multiple sclerosis, Mayo Clinic, 2020).

1.1 Νευρικό σύστημα και νευρώνες

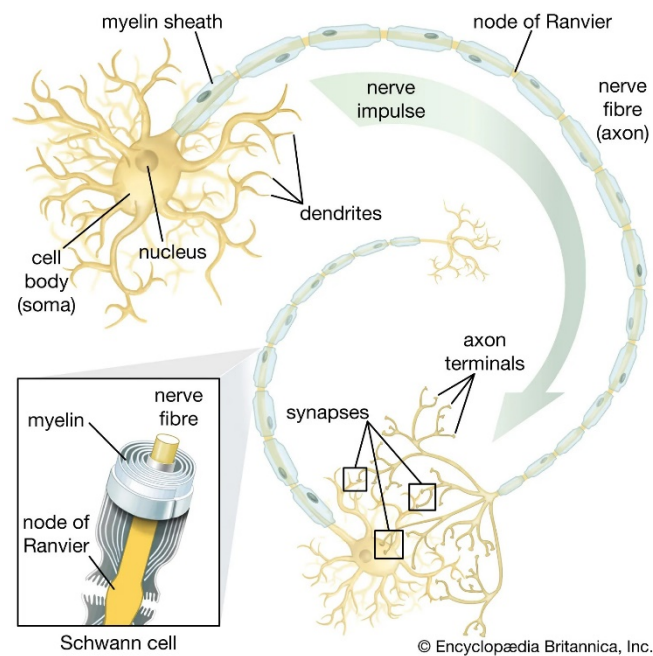
Το νευρικό σύστημα αποστέλλει σήματα ή μηνύματα σε όλο το σώμα. Αυτά τα ηλεκτρικά σήματα ταξιδεύουν μεταξύ του εγκεφάλου, του δέρματος, των οργάνων, των αδένων και των μυών, βοηθώντας στη μετακίνηση των άκρων ή την αίσθηση των αισθήσεων όπως του πόνου. Τα μάτια, τα αυτιά, η γλώσσα, η μύτη και τα νεύρα σε όλο το σώμα λαμβάνουν πληροφορίες για το περιβάλλον και στη συνέχεια τα νεύρα μεταφέρουν αυτά τα δεδομένα από και προς τον εγκέφαλο (Ludwig et al., 2022, Society for Neuroscience The Neuron, 2020).

Διαθέτει δύο κύρια μέρη, το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί τα νεύρα για να στείλει μηνύματα στο υπόλοιπο σώμα. Το περιφερικό νευρικό σύστημα αποτελείται από πολλά νεύρα που διακλαδίζονται από το ΚΝΣ σε όλο το σώμα. Αυτό το σύστημα μεταδίδει πληροφορίες από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό στα όργανα, τα χέρια, τα πόδια, τα δάχτυλα και τα δάχτυλα των ποδιών. Το περιφερικό νευρικό σας σύστημα αποτελείται από το σωματικό νευρικό σύστημα, το οποίο καθοδηγεί τις εκούσιες κινήσεις και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο ελέγχει τις ακούσιες δραστηριότητες (Ludwig et al., 2022, Society for Neuroscience The Neuron, 2020).

1.2 Νευράξονας και μυελίνη

Τα βασικά κύτταρα του νευρικού συστήματος ονομάζονται νευρικά κύτταρα ή νευρώνες. Με λίγες εξαιρέσεις, οι περισσότεροι νευρώνες αποτελούνται από τρεις ξεχωριστές περιοχές το κυτταρικό σώμα, τη νευρική ίνα ή νευράξονα και τους δενδρίτες (Britannica "neuron", 2022).

Ο νευράξονας παράγει νευρικά ερεθίσματα και τα μεταφέρει μακριά από το κυτταρικό σώμα ή τους δενδρίτες προς άλλους νευρώνες. Οι μεγάλοι άξονες αποκτούν ένα μονωτικό περίβλημα μυελίνης και είναι γνωστοί ως μυελινωμένες ή μυελοειδείς ίνες. Η μυελίνη αποτελείται από 80 τοις εκατό λιπίδια και 20 τοις εκατό πρωτεΐνη. Η χοληστερόλη είναι ένα από τα σημαντικότερα λιπίδια, μαζί με μεταβλητές ποσότητες εγκεφαλοζιδίων και φωσφολιπιδίων. Τα στρώματα αυτών των λιπιδίων που χωρίζονται από λεπτά στρώματα πρωτεΐνης δημιουργούν έναν ηλεκτρικό μονωτή υψηλής αντοχής και χαμηλής χωρητικότητας που διακόπτεται κατά διαστήματα από τις αμύελες περισφύξεις που ονομάζονται κόμβοι Ranvier και η νευρική μεμβράνη εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα το περίβλημα μυελίνης σχηματίζεται από νευρογλοιακά κύτταρα ενώ στην περιφέρεια σχηματίζεται συγκεκριμένα από τα κύτταρα του Schwann (Britannica "neuron", 2022).



Εικόνα 1: Δομή νευρώνα (Britannica "neuron", 2022)

2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ανθρώπινο σώμα έχει ένα εξαιρετικά εξελιγμένο ανοσοποιητικό σύστημα που αποτελείται από λευκά αιμοσφαίρια και εξειδικευμένα μόρια που προστατεύουν το σώμα από την εισβολή παθογόνων. Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από έμφυτη και επίκτητη

ανοσολογική απόκριση. Η έμφυτη απόκριση παρέχει στα αρχικά στάδια της προσβολής, προστασία από παθογόνους παράγοντες και στη συνέχεια ενεργοποιεί την επίκτητη αντίδραση, για να ενισχύσει την προστασία. Η έμφυτη ανοσία έχει πιο ταχεία δράση και εξαρτάται κυρίως από τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μονοκύτταρα, ενώ τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, εμπλέκονται στην επίκτητη ανοσία. Ως απόκριση σε διάφορα παθογόνα, τα λευκοκύτταρα εκτελούν μια σειρά φαγοκυτταρικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της χημειοταξίας, της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και της δέσμευσης των παθογόνων, ακολουθούμενη από ενδοκυτταρική θανάτωση για την εξάλειψή τους. Τα φαγοκύτταρα μεταναστεύουν προς τα χημειοτακτικά στοιχεία, όπως το συμπλήρωμα (C3a και C3b) και η φορμυλομεθυλο-λευκυλο-φαινυλαλανίνη (fMLP) (ένα βακτηριακό προϊόν). Τα χημειοτακτικά στοιχεία χρησιμοποιούν ένα παρόμοιο σύστημα μεταγωγής σήματος, δηλαδή υποδοχέα συζευγμένο με G-πρωτεΐνη, όπως ο υποδοχέας παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAFR), ο υποδοχέας φορμυλο-μεθυλονυλο-λευκυλο-φαινυλαλανίνης (fMLPR) και ο υποδοχέας C5a του συμπληρώματος (C5aR). Η αλληλεπίδραση του χημειοτακτικού παράγοντα και του υποδοχέα του οδηγεί σε αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, στην κινητοποίηση του ασβεστίου και την αποκοκκίωση σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ξεκινά με αλληλεπίδραση επιλογής, ακολουθούμενη από την αλληλεπίδραση μορίων ιντεγκρίνης λευκοκυττάρων του συμπλέγματος CD18 στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων με μόριο προσκόλλησης σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Η φαγοκυττάρωση του μικροοργανισμού ενεργοποιεί τη ρίζα υπεροξειδίου (O_2) παραγωγή και απελευθέρωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) όπως η ρίζα υδροξυλίου, το υποχλωριώδες οξύ (HOCl) και οι χλωραμίνες μέσω της δραστηριότητας του ενζύμου της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO). Εκτός αυτού, τα μακροφάγα εμπλέκονται στην απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) με επαγωγή συνθάση μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) (Yuandani et al., 2021).

Τα μακροφάγα ρυθμίζουν επίσης την επίκτητη ανοσολογική αντίδραση παρουσιάζοντας αντιγόνο στα CD4+T κύτταρα (κύτταρα Th), μέσω του αντιγόνου μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας II. Τα CD4+ T κύτταρα εκτελούν τις λειτουργίες τους από τέσσερις υποπληθυσμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν τα ρυθμιστικά κύτταρα Th-1, Th-2, Th-17 και CD4+ T (Treg). Τα κύτταρα Th βοηθούν τα Β κύτταρα να εξελιχθούν σε πλασματοκύτταρα τα οποία μπορούν να παράγουν αντισώματα και επίσης να ενεργοποιήσουν τα Τ κύτταρα για να γίνουν ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα

(CD8+ T κύτταρα). Αρκετές κυτοκίνες παίζουν επίσης ουσιαστικό ρόλο στην ανοσολογική αντίδραση, οι οποίες αποτελούνται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η IL-6, η IL-11, η IL-8 και οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες ή αναστολείς κυτοκινών όπως IL-4, IL-10 και IL-13. Οι κυτοκίνες ως διακυτταρικά μόρια έχουν διάφορες λειτουργίες και αυτές περιλαμβάνουν την ενίσχυση της μετανάστευσης των φαγοκυττάρων και τον συντονισμό των πρώιμων αποκρίσεων μονοκυττάρων, μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων. Η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών ρυθμίζεται από τον παράγοντα NF-κB και τις οδούς της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται με μιτογόνα (MAPK). Προβληματικά σημεία ή δυσλειτουργίες στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές. Η ακατάλληλη αντίδραση στα εαυτά αντιγόνα, δηλαδή τα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού, είναι γνωστή ως αυτοανοσία όπως η βαριά μυασθένεια, ο διαβήτης τύπου 1 (T1D), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η νόσος του Graves, η κοιλιοκάκη, η κακοήθης αναιμία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Η υπερβολική ανοσοαπόκριση είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας, ενώ η αναποτελεσματική ανοσοαπόκριση είναι γνωστή ως ανοσοανεπάρκεια (Yuandani et al., 2021).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΟΡΦΕΣ-ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η ΣΚΠ χωρίζεται σε επτά κατηγορίες με βάση την πορεία εξέλιξης της νόσου (Tafti et al., 2022, Multiple sclerosis, Mayo Clinic, 2020):

1) Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα (RR): Μεγάλο ποσοστό των ασθενών (70-80 τοις εκατό) με ΣΚΠ εμφανίζουν μια έναρξη της νόσου με νέα ή επαναλαμβανόμενα νευρολογικά συμπτώματα συμβατά με ΣΚΠ, διάρκειας 24 έως 48 ωρών και αναπτύσσονται σε ημέρες έως εβδομάδες. Η πορεία της χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες-διαλείπουσες (RR) φάσεις, με την παραπάνω νευρολογική εμφάνιση.

2) Πρωτοπαθής προοδευτική (PP): Ποσοστό 15-20 τοις εκατό των ασθενών παρουσιάζουν προοδευτική επιδείνωση από την έναρξη, με απουσία υποτροπών.

3) Δευτερογενής προοδευτική (SP): Χαρακτηρίζεται από μια πιο προοδευτική επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης μετά από μια αρχική πορεία RR. Οι αλληπάλληλες υποτροπές είναι χαρακτηριστικό αυτής της κλινικής πορείας, αν και δεν είναι πάντα απαραίτητο.

4) Προοδευτική-υποτροπιάζουσα (PR): Σχεδόν ποσοστό 5 τοις εκατό των ασθενών εμφανίζει προοδευτική επιδείνωση με αλληπάλληλες υποτροπές. Οι ακόλουθες τρεις κατηγορίες περιλαμβάνονται μερικές φορές στο φάσμα της ΣΚΠ.

5) Κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS): Συχνά ταξινομείται ως μεμονωμένο επεισόδιο φλεγμονώδους απομυελίνωσης του ΚΝΣ.

6) Fulminant: Χαρακτηρίζεται από σοβαρή μορφή της ασθένειας με πολλαπλές υποτροπές και ταχεία επιδείνωση προς την αναπηρία.

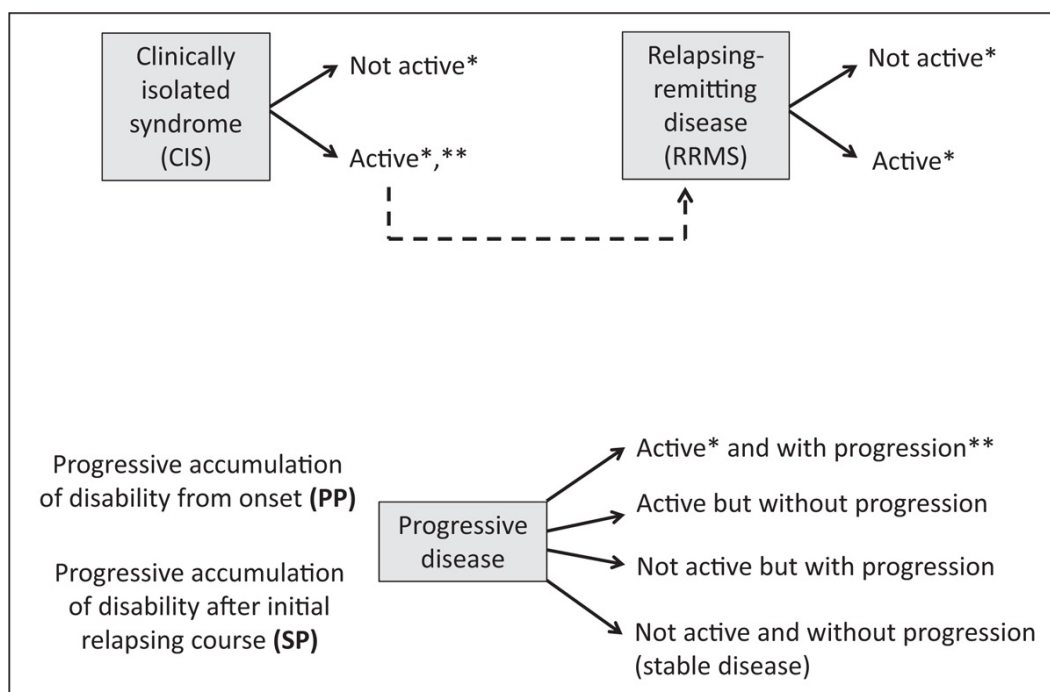
7) Καλοήθης: Η κλινική πορεία χαρακτηρίζεται από συνολική ήπια αναπηρία και οι υποτροπές είναι σπάνιες.

2. ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Αν και χρήσιμη από θεωρητική άποψη, στην κλινική πρακτική, η παραπάνω κατηγοριοποίηση συχνά δεν είναι δυνατό να συλλάβει επαρκώς την πολυπλοκότητα των φαινοτύπων της νόσου, καθώς υπάρχει συχνά αλληλοεπικάλυψη μεταξύ κλινικών φαινοτύπων, η μετάβαση μεταξύ υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας και δευτερογενούς-προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι ασαφής και η κατηγοριοποίηση συχνά βασίζεται στην ανάκληση και την περιγραφή γεγονότων από τον ασθενή. Μεγαλύτερη

συμβολή στην πολυπλοκότητα της ταξινόμησης είναι το γεγονός ότι όλοι οι φαινότυποι της νόσου έχουν κοινά χαρακτηριστικά και ότι δεν υπάρχει κανένα κλινικό, απεικονιστικό ή εργαστηριακό χαρακτηριστικό που να παρέχει διακριτή διαφοροποίηση μεταξύ των υποτύπων της. Αν και μπορεί να υπάρχουν κάποιες διαφορές σε έναν αριθμό απεικονιστικών και εργαστηριακών δεικτών μεταξύ συγκεκριμένων υποτύπων όπως τα επίπεδα νευροϊνών ορού, ο ρυθμός σχηματισμού νέων βλαβών, το ποσοστό ατροφίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, κανένας από αυτούς τους δείκτες δεν μπορεί να παρέχει μια ακριβή διάκριση μεταξύ των υποτύπων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, η οποία θα ήταν εξαιρετικά σημαντική για την διασφάλιση της σωστής επιλογής ασθενών για κλινικές δοκιμές αλλά και για την βέλτιστη φροντίδα και θεραπεία τους. Ωστόσο, η ταξινόμηση των υποτύπων γίνεται με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά (Oh et al., 2018).

Εφόσον οι ήδη εφαρμόσιμες πρακτικές ταξινόμησης της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν αποτυπώνουν ακριβώς το κλινικό φάσμα της νόσου, έχουν προταθεί σύγχρονες βελτιώσεις στις παραδοσιακές περιγραφές των υποτύπων. Θα ήταν καλό να προστεθούν επιπλέον τροποποιήσεις στις παραδοσιακές κατηγοριοποιήσεις, σε μια προσπάθεια να προστεθούν κλινικά σχετικές πληροφορίες των ασθενών. Συγκεκριμένα, κάθε υπότυπος θα πρέπει να περιλαμβάνει τροποποιήσεις που θα περιλαμβάνουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου (ενεργή/μη ενεργή) και την πορεία της, με βάση την κλινική αξιολόγηση και την απεικόνιση (Oh et al., 2018).



Εικόνα 2: Περιγραφές φαινοτύπου σκλήρυνσης κατά πλάκας (Oh et al., 2018).

Δραστηριότητα που καθορίζεται από κλινικές υποτροπές που αξιολογούνται τουλάχιστον ετησίως και/ή δραστηριότητα μαγνητικής τομογραφίας

Εξέλιξη που μετράται με κλινική αξιολόγηση, η οποία αξιολογείται τουλάχιστον ετησίως. Εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες αξιολογήσεις, η δραστηριότητα και η εξέλιξη είναι «απροσδιόριστες».

Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων για τη ΣΚΠ, η οποία είναι ένα μεγάλο, Διεθνές Μητρώο ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας, αξιολογήθηκε ένας αριθμός ορισμών του SP. Ο ορισμός που απέδωσε καλύτερα σε σύγκριση με μια συναινετική διάγνωση ήταν αυτός που περιελάμβανε όλα τα παρακάτω: απουσία υποτροπής, επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε «τρία στρώματα» στους 3 μήνες με αύξηση της αναπηρίας στο κυρίαρχο λειτουργικό σύστημα, διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) τουλάχιστον 4 και πυραμιδικό λειτουργικό σύστημα βαθμολογία τουλάχιστον 2. Η πρόοδος αναπηρίας σε «τρία στρώματα» αναφέρεται σε αύξηση του EDSS κατά τουλάχιστον 1,5 μονάδες εάν το τελευταίο EDSS πριν από τη μετατροπή SP ήταν 0, αύξηση τουλάχιστον 1 εάν το προηγούμενο EDSS ήταν μεταξύ 1 και 5,5 ή αύξηση μεγαλύτερη από 0,5 εάν το προηγούμενο EDSS ήταν μεγαλύτερο από 5,5 (Oh et al., 2018).

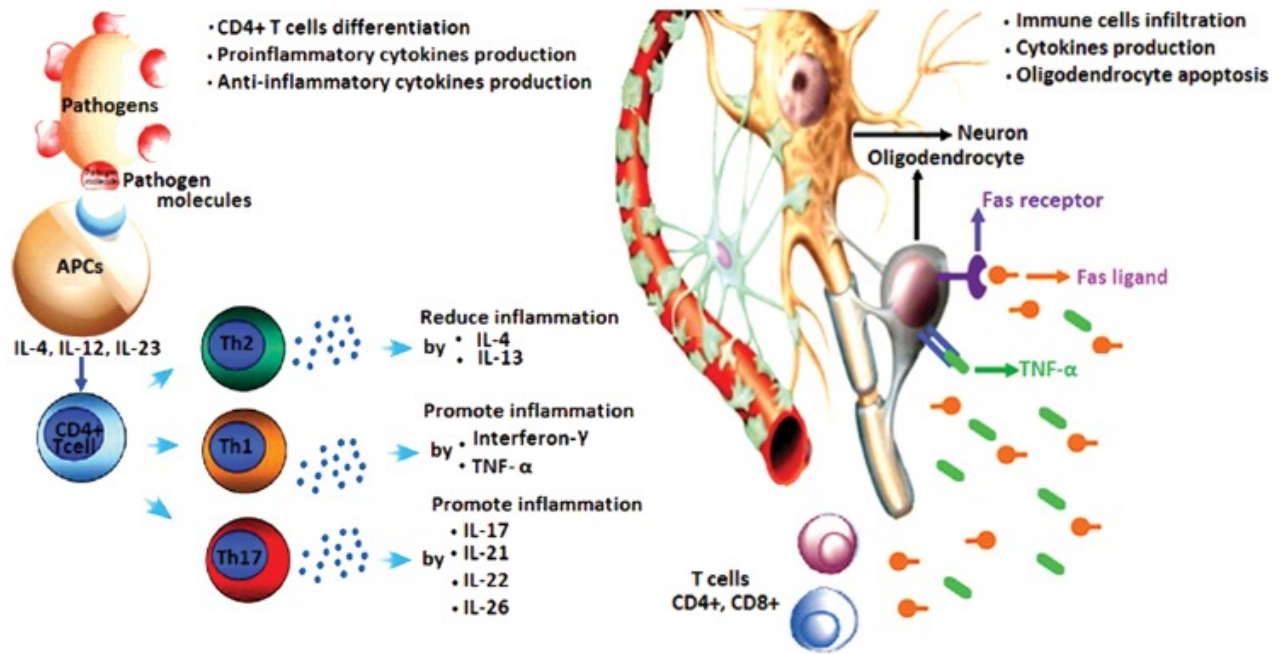
Αν και ο χρόνος μετάβασης στο SP μπορεί να διαφέρει για μεμονωμένους ασθενείς με RR μορφή, κατά τη μετάβαση στην σταδιακή σκλήρυνση κατά πλάκας, ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η πορεία εξέλιξης της νόσου είναι παρόμοια όταν υπάρξει ένα μέτριο επίπεδο αναπηρίας. Αυτή η παρατήρηση δείχνει πως η διάκριση μεταξύ SP και PP μπορεί να μην έχει νόημα και τονίζει τη σπουδαιότητα της έγκαιρης θεραπείας της RR, καθώς μπορεί να είναι ωφέλιμη κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος, πριν δημιουργηθεί σημαντική αναπηρία (Oh et al., 2018).

Η καλοήθης σκλήρυνση κατά πλάκας είναι επίσης ένας συχνά περιγραφόμενος φαινότυπος, ο οποίος συνήθως αναφέρεται σε άτομα με RR μορφή που έχουν ελάχιστη μόνο αναπηρία (βαθμολογία EDSS $\leq 3,0$) αφού είχαν την ασθένεια για τουλάχιστον 10 χρόνια. Ωστόσο, λόγω της αυξανόμενης αποδοχής ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι σπάνια μια «καλοήθης» νόσος και ότι η νευρολογική αναπηρία που δεν αποτυπώνεται επαρκώς από την κλίμακα EDSS, όπως η γνωστική εξασθένηση, συσσωρεύεται συχνά σε άτομα με τη λεγόμενη «καλοήθη» σκλήρυνση κατά πλάκας, αυτό ο κλινικός χαρακτηρισμός δεν είναι τόσο δόκιμος. Με περαιτέρω έρευνα, πιθανώς να προκύψουν βιοδείκτες που θα ταυτοποιούν τον υπότυπο της νόσου, θα επιτρέπουν βελτιωμένες ταξινομήσεις του φαινοτύπου της σκλήρυνσης κατά πλάκας και θα έχουν τόσο κλινική όσο και επιστημονική χρησιμότητα.

Επιπλέον, μπορεί να προκύψουν βιοδείκτες που θα έχουν προγνωστική αξία στο κλινικό περιβάλλον, κάτι που θα έχει σημαντικές οφέλη στη θεραπεία (Oh et al., 2018).

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η αιτιολογία και η παθογένεια της ΣΚΠ παραμένει ασαφής, με τα τωρινά στοιχεία να δείχνουν ότι η αιτία της ΣΚΠ είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας γενετική προδιάθεση μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε μολυσματικούς παράγοντες, οι ανεπάρκειες βιταμινών και το κάπνισμα. Αυτοί οι παράγοντες είναι δυνατό να προκαλέσουν μια σειρά γεγονότων στο ανοσοποιητικό σύστημα που οδηγούν σε θάνατο των νευρικών κυττάρων αλλά και στην απομυελίνωση των νευρών, με αποτέλεσμα τη νευρωνική δυσλειτουργία. Η φλεγμονή των ιστών της λευκής και της φαιάς ουσίας στο ΚΝΣ λόγω της διήθησης των εστιακών ανοσοκυττάρων και των κυτοκινών τους είναι η αρχική αιτία βλάβης στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Πολλές μελέτες έχουν προτείνει την παρέμβαση των Τ βοηθητικών κυττάρων ενώ οι επίκτητες ανοσολογικές αντιδράσεις που ξεκινούν από την αλληλεπίδραση μεταξύ των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) και των Τ λεμφοκυττάρων, παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της ΣΚΠ. Τα μόρια που σχετίζονται με παθογόνα συνδέονται ταυτόχρονα με υποδοχείς τύπου Toll στα APCs και η παραγωγή συγκεκριμένων κυτοκινών που περιλαμβάνουν ιντερλευκίνη (IL)-12, IL-23 και IL-4 αρχίζει όταν αυτές επάγουν τη διαφοροποίηση των CD4⁺ Τ κυττάρων στους υποτύπους Th1, Th2 ή Th17 που έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν ειδικές κυτοκίνες. Η ιντερφερόνη γάμμα (IFN γ) ή η ιντερφερόνη τύπου II και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF- α) είναι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και παράγονται από κύτταρα Th1. Έχουν την ικανότητα να προάγουν τη φλεγμονή καταστέλλοντας τη διαφοροποίηση Th2. Τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, IL-4 και IL-13. Και τα δύο μόρια μειώνουν την πρόοδο της φλεγμονής μέσω της αύξησης των μακροφάγων M2 και της εναλλακτικής ενεργοποίησης των μακροφάγων M1 που προάγουν τη φλεγμονή. Ειδικά, η IL-13 με έκκριση μεταλλοπρωτεϊνάσης, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ειδικά κατά τη διάρκεια αλλεργικής φλεγμονής. Το Th17 είναι ένας άλλος υπότυπος CD4⁺ Τ κυττάρων, ο οποίος επάγει μεγάλο αριθμό κυτοκινών (IL-17, IL-21, IL-22 και IL-26) οι οποίες είναι ικανές να προάγουν τη φλεγμονή (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).



Εικόνα 3:Κύτταρα και οι κυτοκίνες τους που εμπλέκονται στην παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ).

Τα Β λεμφοκύτταρα και οι κυτοκίνες τους είναι άλλοι παράγοντες στην παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η λεμφοτοξίνη ή ο μετασχηματισμός του αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β) και του TNF-α που παράγεται από αυτά τα κύτταρα προάγει τη φλεγμονή. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα είναι ικανά να παράγουν IL-10 που είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη. Ως εκ τούτου, τα Β λεμφοκύτταρα έχουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις στην ανάπτυξη της ΣΚΠ (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι εκτός από των προαναφερθέντων κυττάρων, CD8+ Τ κύτταρα μπορούν να βρεθούν σε βλάβες της ΣΚΠ. Αυτά τα κύτταρα, μέσω της παραγωγής κυτταρολυτικών πρωτεϊνών όπως η περφορίνη, μεσολαβούν στην καταστολή και αδρανοποίηση των CD4+ Τ κυττάρων. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα αυξάνουν σημαντικά την αγγειακή διαπερατότητα και συμβάλλουν στην καταστροφή και την πρόκληση θανάτου των ολιγοδενδροκυττάρων από τα νευρογλοιακά κύτταρα. Εκτός από τη φλεγμονή του ΚΝΣ, η διαδικασία επιδιόρθωσης της μυελίνης λόγω θανάτου των ολιγοδενδροκυττάρων είναι επίσης μειωμένη (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Ο συνδέτης Fas (FasL) παράγεται από λεμφοκύτταρα και συνδέεται με τους υποδοχείς Fas (υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας που ανήκει στην υπερικογένεια υποδοχέα TNF) σε

ολιγοδενδροκύτταρα που ξεκινούν τη διαδικασία απόπτωσής τους. Επομένως, ο αριθμός των κυττάρων σύνθεσης μυελίνης μειώνεται σημαντικά, επηρεάζοντας έτσι τη σύνθεση του περιβλήματος μυελίνης (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε ιογενείς και βακτηριακούς παράγοντες όπως ο ιός Epstein Barr (EBV), ο ιός του ανθρώπινου έρπητα τύπου 6 και η πνευμονία από μυκόπλασμα, το κάπνισμα, η ανεπάρκεια βιταμινών, η παρατεταμένη δίαιτα και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία σχετίζονται με την εμφάνιση της ΣΚΠ (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Οι εξωγενείς παράγοντες μπορεί να έχουν ένα πυρηνικό αντιγόνο που είναι δομικά ομόλογο με τα συστατικά των περιβλημάτων μυελίνης όπως πρωτεολιπιδική πρωτεΐνη, βασική πρωτεΐνη μυελίνης και γλυκοπρωτεΐνη που σχετίζεται με τη μυελίνη. Έτσι, όταν τα ανοσοκύτταρα ενεργοποιούνται από αυτά τα παθογόνα, θα αναγνωρίσουν ως “ξένα” και τα περιβλήματα μυελίνης, προκαλώντας βλάβες (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Μέχρι τώρα, τα στοιχεία δείχνουν ότι το κάπνισμα, λόγω της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) και μονοξειδίου του άνθρακα (CO), παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση σκλήρυνσης κατά πλάκας. Το NO είναι ένα τοξικό διαλυτό αέριο που σε παθολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να δημιουργήσει βλάβες στους νευρώνες και τα ολιγοδενδροκύτταρα. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων και η μιτοχονδριακή βλάβη που προκύπτουν από το NO, μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων, εκφύλιση του νευράξονα και απομυελίνωση (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Μια προηγούμενη μελέτη έχει δείξει ότι η έκθεση στο CO οδηγεί σε παρεμπόδιση της οξυγόνωσης των ιστών, αποικοδόμηση της βασικής πρωτεΐνης μυελίνης (MBP) και βλάβη των νευραξόνων, καθώς και επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης των νευρογλοιακών κυττάρων και της εισβολής CD4+ λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω απομυελίνωση (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Η ανεπάρκεια βιταμινών (ειδικά οι βιταμίνες D και B12) θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για ΣΚΠ. Η βιταμίνη D, περιλαμβάνει μια ομάδα λιποδιαλυτών μορίων που περιλαμβάνουν βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) και βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη). Η χοληκαλσιφερόλη μπορεί να παραχθεί στο δέρμα μέσω της δράσης της υπεριώδους ακτινοβολίας. Στο ήπαρ, μέσω ηπατικής υδροξυλίωσης, η χοληκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε καλσιδιόλη προορμόνης (25(OH)D3). Στα νεφρά, με ένα βήμα νεφρικής υδροξυλίωσης, ένα μέρος της καλσιδιόλης αλλάζει σε καλσιτριόλη που είναι η βιολογικά ενεργή μορφή βιταμίνης D. Στο κυκλοφορικό σύστημα, η καλσιτριόλη συνδέεται με μια πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D και δεσμεύεται σε διάφορους ενδοκυττάρους υποδοχείς των ιστών-στόχων έχοντας σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Επιπλέον, αυτή η βιταμίνη έχει ρόλο στη γονιδιακή έκφραση και ρύθμιση της ανοσίας, καθώς και στην επαγωγή της απόπτωσης των B λεμφοκυττάρων, στην σύνθεση της IL-10 και στην καταστολή των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IFN- γ και η IL-2. Η βιταμίνη B12 είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παραγωγή των συστατικών του περιβλήματος μυελίνης. Έτσι, ανεπάρκεια αυτής της βιταμίνης μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές ασθένειες όπως η ΣΚΠ (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Εκτός από την ανεπάρκεια βιταμινών, η μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως έχει θεωρηθεί πιθανός παράγοντας πρόκλησης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία και της επίδρασης στη ΣΚΠ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί καθώς το φως του ήλιου είναι μια κύρια πηγή βιταμίνης D3 και μέσω επαγωγής των T ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων και των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 και η TNF- α , μπορεί να έχει ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις στην ΣΚΠ (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

Σύμφωνα με προηγούμενες εκθέσεις, η διατροφή θα μπορεί να αποτελέσει περιβαλλοντικό παράγοντα που σχετίζεται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Μελέτες ανέφεραν σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου σκλήρυνσης κατά πλάκας και της υψηλής πρόσληψης ψαριών, θετική σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής θερμιδικής πρόσληψης με βάση το ζωικό λίπος, μη σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο μεταξύ της επίπτωσης της ΣΚΠ και της υψηλότερης πρόσληψης λινολεϊκού οξέος και θετική σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας στα έφηβα κορίτσια και του κινδύνου για ΣΚΠ (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

3.2 Γενετική προδιάθεση

Η γενετική προδιάθεση θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ΣΚΠ. Μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στα μέλη της οικογένειας ενός ασθενούς, εξαρτάται από την ποσότητα των γενετικών πληροφοριών που μοιράζονται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, το ποσοστό κινδύνου σε μονοζυγωτικά δίδυμα που έχουν 100 τοις εκατό γενετική ομοιότητα είναι περίπου 25 τοις εκατό. Σε όλα τα άτομα που έχουν 50 τοις εκατό γενετικές ομοιότητες όπως διζυγωτικά δίδυμα και συγγενείς πρώτου βαθμού, ο κίνδυνος αυτός είναι 2-5 τοις εκατό. Επιπλέον, ο κίνδυνος σε συγγενείς δευτέρου βαθμού με 25 τοις εκατό γενετική ομοιότητα είναι 1-2 τοις εκατό, ενώ σε συγγενείς τρίτου βαθμού με 12,5 τοις εκατό γενετική ομοιότητα, ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος από 1 τοις εκατό. Έχει αποδειχθεί ότι στην περιοχή του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) του χρωμοσώματος 6 υπάρχει μια ομάδα γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για σκλήρυνση κατά πλάκας. Εντός αυτής της περιοχής, τα HLA-DR2+, HLA-DQ6, DQA 0102 και DQB1 0602, HLA-DRB1, DR15, DRB1*1501 και DRB1*1503 είναι γονίδια ευαίσθητα στην εμφάνιση της ΣΚΠ. Εκτός από αυτά τα αλληλόμορφα, ο υποδοχέας IL-7 και IL-2α είναι άλλα ευαίσθητα γονίδια που σχετίζονται με την ΣΚΠ. Σε αντίθεση με τα γονίδια που αναφέρθηκαν προηγουμένως, τα HLA-C554 και HLA-DRB1*11 έχουν προστατευτικά αποτελέσματα (Multiple sclerosis. Mayo Clinic, 2020, Ludwig et al., 2022).

4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ωστόσο, κάθε άτομο που φέρει την ασθένεια, επηρεάζεται διαφορετικά. Τα συμπτώματα είναι απρόβλεπτα και ορισμένων ανθρώπων αναπτύσσονται και επιδεινώνονται σταθερά με την πάροδο του χρόνου, ενώ για άλλους έρχονται και παρέρχονται. Τα χρονικά διαστήματα κατά τα οποία τα συμπτώματα επιδεινώνονται είναι γνωστά ως υποτροπές ενώ οι περίοδοι κατά τις οποίες τα συμπτώματα βελτιώνονται ή εξαφανίζονται είναι γνωστές ως υφέσεις (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

Μερικά από τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κούραση, τα προβλήματα όρασης, το μούδιασμα, το μυρμήγκιασμα, οι μυϊκοί σπασμοί, η δυσκαμψία, η αδυναμία, τα κινητικά προβλήματα, το αίσθημα πόνου, κατάθλιψης και άγχους. Επίσης, εμφανίζονται προβλήματα στη σκέψη, τη μάθηση, τη συγκέντρωση, τον προγραμματισμό, τη σεξουαλική

δραστηριότητα. Ακόμη, μπορεί να υπάρχουν προβλήματα στην ουροδόχο κύστη, το έντερο, στην ομιλία και την κατάποση. Οι περισσότεροι άνθρωποι με ΣΚΠ έχουν μόνο μερικά από αυτά τα συμπτώματα, ωστόσο τα πρώιμα σημάδια σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι παρόμοια με πολλές άλλες συνθήκες, επομένως δεν είναι απαραίτητο να προέρχονται από αυτή (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.1 Κούραση

Το αίσθημα κόπωσης είναι ένα από τα πιο κοινά και ενοχλητικά συμπτώματα της ΣΚΠ και συχνά περιγράφεται ως μια αίσθηση εξάντλησης που σημαίνει ότι μπορεί να αποτελεί μεγάλη δυσκολία η εκτέλεση ακόμη και των πιο απλών πράξεων. Η αίσθηση αυτή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες και φαίνεται πως επιδεινώνεται προς το τέλος κάθε ημέρας, σε ζεστό καιρό, μετά από άσκηση ή κατά τη διάρκεια ασθένειας (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.2 Προβλήματα όρασης

Περίπου 1 στις 4 περιπτώσεις με ΣΚΠ, έχουν ως πρώτο εμφανές σύμπτωμα κάποιο πρόβλημα σε ένα από τα δύο μάτια (οπτική νευρίτιδα). Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει κάποια προσωρινή απώλεια της όρασης στον πάσχοντα οφθαλμό, αχρωματοψία, οφθαλμικό πόνο ο οποίος επιδεινώνεται κατά τη μετακίνηση του ματιού, λάμπεις φωτός κατά τη μετακίνηση του ματιού. Άλλα προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν στα μάτια περιλαμβάνουν τη διπλή όραση, τις ακούσιες κινήσεις των ματιών, οι οποίες μπορούν να το κάνουν να φαίνεται σαν να πηδούν στάσιμα αντικείμενα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να επηρεαστούν και τα δύο μάτια (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.3 Μη φυσιολογικές αισθήσεις

Οι μη φυσιολογικές αισθήσεις μπορεί να είναι ένα κοινό αρχικό σύμπτωμα της ΣΚΠ και συχνά παίρνει τη μορφή μούδιασματος ή μυρμηγκιάσματος σε διάφορα μέρη του σώματος

σας, όπως τα χέρια, τα πόδια ή ο κορμός και συνήθως εξαπλώνεται εντός λίγων ημερών (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.4 Μυϊκοί σπασμοί, δυσκαμψία και αδυναμία

Η σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να προκαλέσει έντονη και επώδυνη συστολή των μυών, δηλαδή σπασμούς, δυσκαμψία και αντίσταση στην κίνηση, δηλαδή σπαστικότητα, αίσθηση αδυναμίας, αδεξιότητα, αταξία, δηλαδή δυσκολία στην ισορροπία και τον συντονισμό, τρέμουλο στα άκρα, ζάλη ακόμη και ίλιγγο (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.5 Πόνος

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ασθενείς βιώνουν αισθήματα πόνου, ο οποίος μπορεί να πάρει 2 μορφές. Είτε ως πόνος που προκαλείται από την ίδια την ΣΚΠ και ονομάζεται νευροπαθητικός, προκαλείται από βλάβη στο νευρικό σύστημα και μπορεί να περιλαμβάνει έντονους πόνους στο πρόσωπο, ποικιλία αισθήσεων στον κορμό και τα άκρα, συμπεριλαμβανομένων των συναισθημάτων καψίματος, τρυπήματος από καρφίτσες ή βελόνες. Οι πόνοι αυτοί πολλές φορές μπορεί να είναι πολύ επώδυνοι. Επίσης, μπορεί να είναι μυοσκελετικός, όπως πόνος στην πλάτη, τον αυχένα και τις αρθρώσεις, μπορεί να προκληθεί έμμεσα από τη ΣΚΠ, ιδιαίτερα για άτομα που έχουν προβλήματα με το περπάτημα ή την κίνηση που ασκεί πίεση στο κάτω μέρος της πλάτης ή των γοφών τους (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.6 Προβλήματα με τη σκέψη, τη μάθηση και τον προγραμματισμό

Μερικοί άνθρωποι με ΣΚΠ εμφανίζουν προβλήματα στη σκέψη, τη μάθηση και το σχεδιασμό, η οποία καλείται γνωστική δυσλειτουργία. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει προβλήματα εκμάθησης και απομνημόνευσης νέων δεδομένων ενώ η μακροπρόθεσμη μνήμη μένει ανεπηρέαστη, εμφανίζεται καθυστέρηση στην επεξεργασία μεγάλου όγκου πληροφοριών ή στην πολυδιεργασία, περιορισμένη διάρκεια προσοχής, να δυσκολία στην έκφραση λέξεων, προβλήματα με την κατανόηση και την επεξεργασία οπτικών πληροφοριών, όπως η ανάγνωση ενός χάρτη, δυσκολία στον προγραμματισμό και την

επίλυση προβλημάτων ενώ μπορεί να γνωρίζουν τη λύση, προβλήματα με τη συλλογιστική, όπως μαθηματικοί νόμοι ή επίλυση γρίφων (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.7 Θέματα ψυχικής υγείας

Πολλοί άνθρωποι με σκλήρυνση κατά πλάκας περνούν περιόδους κατάθλιψης, η οποία δεν είναι σαφές αν προκαλείται άμεσα από την ασθένεια ή αν είναι το αποτέλεσμα άγχους ή συνδυασμός και των δύο. Το άγχος μπορεί να αποτελέσει έναν παράγοντα επίδρασης στην ψυχική υγεία, πιθανώς λόγω της απρόβλεπτης φύσης της πάθησης. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα άτομα με ΣΚΠ μπορεί να εμφανίσουν γρήγορες και σοβαρές εναλλαγές στην διάθεση, όπως ξαφνικά έντονες στιγμές γέλιου ή λύπης (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.8 Σεξουαλικά προβλήματα

Η σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να επιδράσει και στη σεξουαλική λειτουργία. Οι άνδρες με ΣΚΠ συχνά δυσκολεύονται να αποκτήσουν ή να διατηρήσουν στύση, δηλαδή εμφανίζουν στυτική δυσλειτουργία. Επίσης μπορεί να διαπιστώσουν ότι χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να εκσπεματώσουν όταν κάνουν σεξ ή όταν αυνανίζονται αλλά μπορεί ακόμη και να χάσουν εντελώς την ικανότητα εκσπερμάτισης. Για τις γυναίκες, τα προβλήματα περιλαμβάνουν δυσκολία επίτευξης οργασμού, καθώς και μείωση στην κολπική λίπανση και την αίσθηση. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να διαπιστώσουν ότι εμφανίζουν μειωμένο ενδιαφέρον για σεξ από ό,τι πριν. Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται άμεσα με την ίδια την ασθένεια ή θα μπορούσε να είναι το ψυχολογικό αποτέλεσμα λόγω ύπαρξης της νόσου (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.9 Προβλήματα της ουροδόχου κύστης

Εμφανίζονται και προβλήματα στην ουροδόχο κύστη εξαιτίας της ΣΚΠ. Συγκεκριμένα, μπορεί να περιλαμβάνουν επείγουσα ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, ακόμη και στη διάρκεια της νύχτας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια, αλλά αντίθετα μπορεί να εμφανιστεί

και δυσκολία στην πλήρη εκκένωση της ουροδόχου κύστης. Τέλος, εμφανίζονται συχνά ουρολοιμώξεις (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.10 Προβλήματα του εντέρου

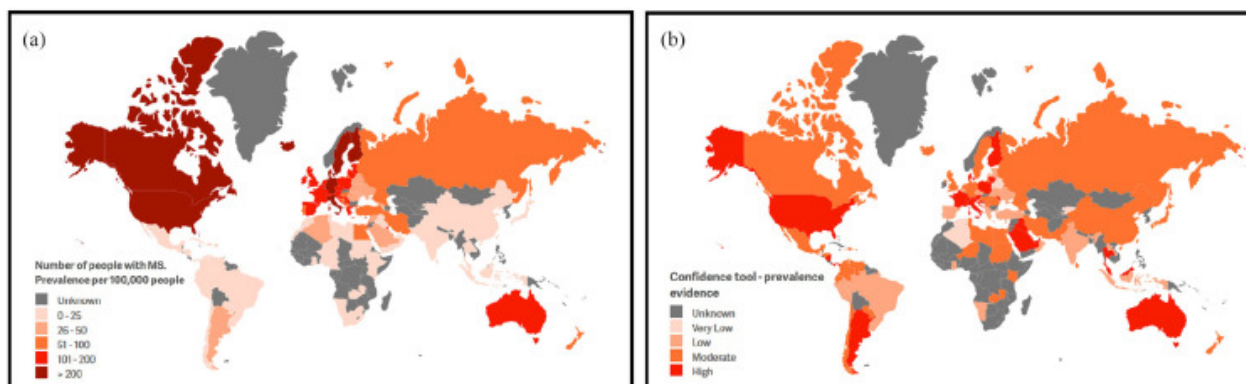
Η λειτουργία του εντέρου μπορεί να είναι προβληματική στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Συγκεκριμένα, η δυσκοιλιότητα είναι το πιο κοινό πρόβλημα αλλά συχνά εμφανίζεται και η ακράτεια εντέρου είναι λιγότερο συχνή που συνδέεται με τη δυσκοιλιότητα. Αυτό γίνεται γιατί τα κόπρανα στη δυσκοιλιότητα μπορεί να ερεθίσουν τα τοιχώματα του εντέρου, προκαλώντας το να παράγει περισσότερο υγρό και βλέννα που μπορεί να διαρρεύσει (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

4.11 Δυσκολίες ομιλίας και κατάποσης

Μερικοί άνθρωποι με ΣΚΠ αντιμετωπίζουν δυσκολία στη μάσηση ή την κατάποση σε κάποιο σημείο, δηλαδή έχουν δυσφαγία. Η ομιλία μπορεί επίσης να γίνει μπερδεμένη ή να είναι δυσνόητη (Multiple sclerosis- NHS, Ghasemi et al., 2017).

5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Μαρτίου 2020, συλλέχθηκαν επιδημιολογικά δεδομένα από 115 χώρες που αντιπροσωπεύουν το 87 τοις εκατό του παγκόσμιου πληθυσμού. Σε αυτή, αναφέρθηκε η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά, χωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες, διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται στη χώρα τους και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία και ο τύπος ΣΚΠ κατά τη διάγνωση (Ward et al. 2022, Walton et al., 2020).



Εικόνα 4:Χάρτης που δείχνει τη γεωγραφική διακύμανση του επιπολασμού των κρατών μελών και των διαστημάτων εμπιστοσύνης δεδομένων ανά χώρα: (α) Επιπολασμός των κρατών μελών ανά 100.000 κατοίκους ανά χώρα σε αποχρώσεις του πορτοκαλί και του κόκκινου σύμφωνα με το κλειδί. Οι χώρες χωρίς στοιχεία επιπολασμού παρουσιάζονται με γκρι χρώμα. β) Βαθμολογία εμπιστοσύνης που αποδίδεται σε κάθε χώρα με βάση τις παρεχόμενες πηγές στοιχείων για τον επιπολασμό. Οι βαθμολογίες πολύ χαμηλές, χαμηλές, μέτριες ή υψηλές εμφανίζονται σε αποχρώσεις του πορτοκαλί και του κόκκινου σύμφωνα με το κλειδί. Οι χώρες που δεν διαθέτουν στοιχεία για τον επιπολασμό ή με δεδομένα, αλλά δεν παρέχονται πληροφορίες πηγής, εμφανίζονται με γκρι χρώμα (Walton et al., 2020).

Ένα από τα κυριότερα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την επιδημιολογική έρευνα είναι πως ο εκτιμώμενος αριθμός ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας παγκοσμίως αυξήθηκε σε 2,8 εκατομμύρια το 2020. Κατά την εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας όπως το 2013, η εκτίμηση είναι κατά 30 τοις εκατό υψηλότερη από ό,τι το 2013. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του 2020 είναι 35,9 (95 τοις εκατό CI: 35,87, 35,95) ανά 100.000 άτομα. Ο επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας έχει αυξηθεί σε όλες τις περιοχές του κόσμου από το 2013. Μόνο το 14 τοις εκατό (11/81) των χωρών με στοιχεία και στα δύο χρονικά σημεία ανέφεραν σταθερό ή μειωμένο επιπολασμό. Το συγκεντρωτικό ποσοστό επίπτωσης σε 75 χώρες αναφοράς ήταν 2,1 (95 τοις εκατό CI: 2,09, 2,12) ανά 100.000 άτομα/έτος. Εκτιμάται ότι ένα άτομο στον κόσμο διαγιγνώσκεται με σκλήρυνση κατά πλάκας ανά 5 λεπτά. Η αναγνώριση της νόσου με έναρξη στην παιδική ηλικία έχει αυξηθεί σημαντικά με περισσότερες από 30.000 περιπτώσεις να έχουν διαγνωστεί σε άτομα κάτω των 18 ετών από 47 χώρες. Το 2013, αναφέρθηκαν 7.000 περιπτώσεις από 34 χώρες. Τέλος, σε παγκόσμια κλίμακα, οι γυναίκες εμφανίζουν διπλάσιες πιθανότητες να έχουν ΣΚΠ από ότι οι άντρες και αυτό συνάδει και με προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, η αναλογία γυναικών προς άνδρες ανέρχεται

σε 4:1 σε ορισμένες χώρες ενώ σε άλλες η αναλογία αυτή έχει διπλασιαστεί από το 2013 (Ward et al. 2022, Walton et al., 2020).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες για τη διάγνωση της ΣΚΠ. Η διάγνωση εξαρτάται κυρίως από το ιατρικό ιστορικό και τη νευρολογική εξέταση. Επομένως, είναι απαραίτητο να ορισθούν σωστά οι προσβολές. Οι προσβολές ορίζονται ως νέα νευρολογικά ελλείμματα με διάρκεια μεγαλύτερη των 24 ωρών, που μπορεί να συσχετιστούν με ανατομικό εντοπισμό, απουσία πυρετού ή οποιαδήποτε λοίμωξη. Συνήθως, το νευρολογικό έλλειμμα προκαλεί υποξεία σε διάστημα 2 έως 4 εβδομάδων και συνήθως υποχωρεί πλήρως ή μερικώς σε διάστημα 6 έως 8 εβδομάδων, είτε αυθόρμητα, είτε μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Στη μαγνητική τομογραφία, μπορεί να υπάρχει εμπλοκή μιας μόνο ανατομικής περιοχής όπως συμβαίνει από μονοεστιακή επίθεση, ή η εμπλοκή μπορεί να περιλαμβάνει περισσότερες από μία ανατομικές περιοχές του ΚΝΣ ταυτόχρονα, όπως φαίνεται από πολυεστιακά επεισόδια (Ömerhoca et al., 2018).

Σε έναν ασθενή που παρουσιάζει ένα επεισόδιο, η πιο σημαντική εξέταση που πραγματοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) με ενδοφλέβια σκιαγραφική ουσία που περιέχει γαδολίνιο. Αυτό μπορεί να παρουσιάσει τόσο τη φύση των βλαβών όπως είναι τα φλεγμονώδη και απομυελινωτικά χαρακτηριστικά, για διαφορική διάγνωση, όσο και την κατανομή των βλαβών εντός του ΚΝΣ όπως οι ενδείξεις διασποράς στο χρόνο (DIT) και στο χώρο (DIS) για τα πιο πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια (Ömerhoca et al., 2018, McGinley et al., 2021, Oh et al., 2018).

Μια άλλη σημαντική εξέταση στη διάγνωση της ΣΚΠ είναι η οσφουονωτιαία παρακέντηση για εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και της βασικής βιοχημείας του ENY δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης, πρωτεΐνης, λευκοματίνης, IgG και γαλακτικού, οι μικροβιολογικές εξετάσεις όπως ο αριθμός των κυττάρων και, εάν χρειάζεται, άλλες μικροβιολογικές εξετάσεις και δοκιμές ELISA, η κυτταρολογική αξιολόγηση, δηλαδή ο έλεγχος για κακοήθη κύτταρα και δοκιμές για ενδορραχιαία σύνθεση ανοσοσφαιρίνης G (IgG), τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά (ανάλυση ολιγοκλωνικής ζώνης (OCB)). Εκτός από

αυτά, όταν χρειάζεται, μπορούν να γίνουν ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμές (οπτικά προκλητά δυναμικά (VEP) και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SEP)) (Ömerhoca et al., 2018).

Υπήρξαν πολλές προσπάθειες να αναπτυχθούν διάφορα κριτήρια ούτως ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα στη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο κύριος στόχος αυτών των κριτηρίων, ήταν να αναδείξουν τη διασπορά στο χρόνο και το χώρο των βλαβών εντός του ΚΝΣ που δημιουργούν τα κλινικά αποτελέσματα και να διακρίνουν άλλες διαταραχές που μπορεί να μοιάζουν με την ΣΚΠ κλινικά και ακτινολογικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ΣΚΠ θα μπορούσε εύκολα να διαγνωστεί από τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, διάγνωση στα αρχικά στάδια της νόσου ή σε ασθενείς με άτυπα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά, είναι δύσκολη (Ömerhoca et al., 2018).

Σύμφωνα με τα πρώτα ολοκληρωμένα κλινικά κριτήρια, αφού ένας νευρολόγος αποκλείσει άλλες πιθανές διαγνώσεις και ορίσει την προσβολή που οδήγησε στη διάγνωση της «πιθανής ΣΚΠ», θα πρέπει να υπάρχουν δύο συγκεκριμένες ενδείξεις. Η πρώτη είναι δύο ή περισσότερα επεισόδια, με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών που ονομάζεται DIT και το δεύτερο είναι η παρουσία δύο ή περισσότερων νευρολογικών ευρημάτων που επισημαίνουν τη συμμετοχή περισσότερων των δύο περιοχών του ΚΝΣ, που ονομάζεται DIS (Ömerhoca et al., 2018, McGinley et al., 2021, Oh et al., 2018).

Τα κριτήρια McDonald αναπτύχθηκαν για πρώτη φορά το 2001 και αργότερα αναθεωρήθηκαν το 2005, το 2010 και πρόσφατα το 2017. Τα ακτινολογικά κριτήρια συμπεριλήφθηκαν για πρώτη φορά το 2001, αργότερα η περιγραφή της διάδοσης στο χρόνο άλλαξε, επομένως χωρίς να αναμένεται μια νέα προσβολή, κατέστη δυνατή η διάγνωση της "οριστικής σκλήρυνσης κατά πλάκας", εάν πληρούνταν τα κριτήρια διάδοσης στο χρόνο. Εκτός από τα ευρήματα του VEP και τη θετικότητα του OCB του ENY, στα κριτήρια συμπεριλήφθηκε και ο αυξημένος δείκτης της ανοσοσφαιρίνης G, IgG. Ως εκ τούτου, κατέστη δυνατή η διάγνωση οριστικής σκλήρυνσης κατά πλάκας κατά την πρώτη προσβολή. Αλλαγή των κριτηρίων για τα πρωτογενή προοδευτικά κράτη μέλη με την πάροδο του χρόνου (Ömerhoca et al., 2018).

Στα κριτήρια του 2001, η διάγνωση της ΣΚΠ ταξινομήθηκε ως «οριστική», «ύποπτη» και «μη». Στην αναθεώρηση του 2005, τα κριτήρια MRI και CSF τροποποιήθηκαν για να αποφευχθεί η παρανόηση και για πρώτη φορά προστέθηκαν κριτήρια για την PP μορφή. Όταν συγκρίθηκαν τα κριτήρια του 2001 και του 2005, η διαγνωστική ευαισθησία παρέμεινε περίπου ίδια (91% έναντι 88%), ωστόσο η ειδικότητα αυξήθηκε από 50% σε 60%. Το 2010,

το τεστ θετικότητας του OCB και το τεστ VEP αφαιρέθηκαν από τα κριτήρια και τα κριτήρια διάδοσης στο χρόνο απλοποιήθηκαν. Ωστόσο, αυτά τα απλοποιημένα νέα κριτήρια θεωρήθηκε ότι περιλαμβάνουν εξαιρετικά ευρεία κάλυψη. Επιπλέον, η αφαίρεση της ανάλυσης του ENY από τα κριτήρια, αύξησε τη δυσκολία διάγνωσης στα άτυπα περιστατικά (Ömerhoca et al., 2018).

Τα αναθεωρημένα κριτήρια Mc Donald του 2017 για τη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας ήταν τα εξής (Ömerhoca et al., 2018, McGinley et al., 2021, Oh et al., 2018):

- Εάν οι ασθενείς με τυπικό CIS θα είχαν κλινικές ή ακτινολογικές ενδείξεις διάδοσης στο χώρο και υπαρκτές OCB ειδικά για το ENY, τότε η διάγνωση της οριστικής ΣΚΠ μπορεί να γίνει χωρίς να γίνει ανάλυση στο χρόνο που αποδεικνύεται με μαγνητική τομογραφία ή δεύτερη προσβολή.
- Στα κριτήρια του 2010 οι συμπτωματικές αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης δεν θεωρήθηκαν ως ένδειξη διασποράς στο χώρο ή το χρόνο, αλλά όπως αποδείχθηκε στην πορεία, όταν προστέθηκαν οι βλάβες αυτές μείωσαν τη διαγνωστική ευαισθησία, οπότε και ενσωματώθηκαν στα κριτήρια του 2017.
- Οι φλοιώδεις αλλοιώσεις συμπεριλήφθηκαν επίσης στη διάδοση στο χώρο εκτός από τις παραφλοιώδεις, τις περικοιλιακές και τις υποκοιλιακές.

6.1 Ο ρόλος της ανάλυσης του ENY στη διάγνωση της ΠΣ

Η αξιολόγηση του ENY είναι η πιο αξιόπιστη έρευνα στη διαφοροποίηση των μολυσματικών και μη μολυσματικών φλεγμονωδών διαταραχών του ΚΝΣ. Οι παθολογικές αλλαγές που αντικατοπτρίζονται στο ENY, μπορούν να είναι εξαιρετικά χρήσιμες στη διάγνωση ασθενών με ευρήματα άτυπης μαγνητικής τομογραφίας. Εκτός από το ρόλο της στη διαφορική διάγνωση, η ανάλυση του ENY αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό και χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε πρώιμα στάδια της ΣΚΠ (Ömerhoca et al., 2018).

Η μέτρηση των επιπέδων της λευκωματίνης και της ανοσοσφαιρίνης στο ENY και τον ορό, βοηθούν να διακριθεί εάν η αυξημένη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες οφείλεται στον διαταραγμένο αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή σε απομονωμένη ενδορραχιαία σύνθεση. Η αναλογία συγκέντρωσης ENY/ορού λευκωματίνης (Qalb) είναι μια σημαντική παράμετρος που αντιστοιχεί στην διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε ασθενείς με ΣΚΠ, η πρωτεΐνη του ENY και Qalb βρέθηκαν συνήθως σε φυσιολογικά ή ελάχιστα αυξημένα

επίπεδα, ενώ σε περίπου 20% των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί ήπια αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η απομονωμένη ενδορραχιαία σύνθεση IgG έχει διατυπωθεί μαθηματικά από τον Reiber ως ποσοτική ενδορραχιαία ανάλυση IgG. Ενώ ο συνήθως χρησιμοποιούμενος δείκτης IgG ισούται με $QIgG/Qalb$ (ENY IgG/IgG ορού)/(ENY αλβουμίνη/αλβουμίνη ορού) με φυσιολογική τιμή κάτω του 0,7. Από την άλλη, η ολιγοκλωνική ανίχνευση IgG είναι μια ποιοτική μέθοδος που πραγματοποιείται με παράλληλη ηλεκτροφόρηση δειγμάτων ορού και ENY με ισοηλεκτρική εστίαση. Σε περίπου 80-90% των ασθενών με οριστική σκλήρυνση κατά πλάκας, OCBs βρέθηκαν θετικές, ωστόσο, η παρουσία OCB στο ENY δεν είναι παθογνωμονική για την ΣΚΠ. Το ENY στη νόσο, είναι συνήθως διαυγές με φυσιολογική τιμή πίεσης και επίπεδα γλυκόζης, περίπου στο 1/3 μπορεί να υπάρχει αυξημένη πρωτεΐνη, αλλά αν είναι πάνω από 100 mg/dl η διάγνωση της ΣΚΠ θα πρέπει να είναι εξαιρετικά απίθανη. Μπορεί να υπάρχει μια λεμφοκυτταρική ήπια πλειοκυττάρωση, ωστόσο, εάν ο αριθμός των κυττάρων είναι μεγαλύτερος από 50/mm³, και πάλι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη άλλες νόσοι στη διαφορική διάγνωση (McGinley et al., 2021, Oh et al., 2018).

7. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Τόσο η φυσική ιστορία όσο και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μεμονωμένοι ασθενείς με CIS/RR και PP εμφανίζουν αξιοσημείωτες διαφορές στη δραστηριότητα και την εξέλιξη της νόσου. Ως αποτέλεσμα, μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που συναντώνται στην κλινική πράξη λόγω των έντονων αλλαγών στην πορεία της νόσου της σκλήρυνσης κατά πλάκας, είναι η δυσκολία πρόβλεψης και βελτιστοποίησης της θεραπείας κατά την εμφάνισή της. Ένας αριθμός κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών δεικτών έχουν αναδειχθεί ως χρήσιμοι προγνωστικοί δείκτες (Oh et al., 2018).

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι διάφοροι κλινικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, του ανδρικού φύλου, της φυλής, της τοπολογίας της εμφάνισης υποτροπής, των συχνών υποτροπών και της συσσώρευσης αναπηρίας μετά την έναρξη της νόσου, της παρουσίας βλαβών κατά την έναρξη της μαγνητικής τομογραφίας, της παρουσίας ολιγοκλωνικών ζωνών ειδικών για το ENY και της παρουσίας βλαβών στο νωτιαίο μυελό

ήταν προγνωστικοί παράγοντες μιας πιο ενεργής ή επιθετικής πορείας της νόσου σε CIS ή πρώιμο RR (Oh et al., 2018).

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ ενός φάσματος κλινικών και απεικονιστικών παραγόντων, σε πολυμετάβλητα μοντέλα, το αρχικό φορτίο βλάβης μαγνητικής τομογραφίας και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών ειδικών για το ENY είναι οι πιο προγνωστικές εφαρμογές της μετατροπής του CIS σε σκλήρυνση κατά πλάκας και της συσσώρευσης αναπηρίας κατά τα επόμενα 5-8 χρόνια (Oh et al., 2018).

Τα αναδυόμενα στοιχεία συσσωρεύουν πολύ πιο προηγμένα απεικονιστικά μέτρα όπως ατροφία ολόκληρου του εγκεφάλου, όγκος φαιάς ουσίας εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού, και άλλους εργαστηριακούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των νευροϊνών του ορού και του ENY. Ωστόσο, αυτοί οι βιοδείκτες βρίσκονται ακόμη σε αρχικά στάδια και δεν είναι διαθέσιμοι σε ευρεία χρήση, αν και αυτό μπορεί να αλλάξει στο άμεσο μέλλον (Oh et al., 2018).

Υπάρχουν ορισμένες τεκμηριωμένες προτάσεις που μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν τροποποιητικές της νόσου θεραπείες. Αν και δεν υπάρχει ακόμη ένας μόνο βιομάρτυρας που να προβλέπει με ακρίβεια την πορεία της νόσου σε όλους τους ασθενείς, αυτή τη στιγμή, ένας συνδυασμός αυτών των κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών δεικτών, μαζί με την κλινική κρίση, χρησιμοποιούνται για να επιδράσουν στις αποφάσεις θεραπείας (Oh et al., 2018).

8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όπως συμβαίνει με τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα, τα ακριβή αίτια της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν είναι γνωστά και μια πολυπαραγοντική διασύνδεση πιθανότατα συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής σύνθεσης ενός ατόμου, του ιστορικού λοιμώξεων ή άλλων αυτοάνοσων ασθενειών, της περιβαλλοντικής έκθεσης και των δημογραφικών χαρακτηριστικών, έχουν όλα συνδεθεί με έναν μεταβαλλόμενο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

8.1 Γενετικοί παράγοντες

Η ΣΚΠ δεν είναι κληρονομική νόσος, που σημαίνει ότι δεν μεταδίδεται από τους γονείς στα βιολογικά τους παιδιά. Παρ' όλα αυτά, η γενετική σύνθεση ενός ατόμου επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα για ΣΚΠ και περίπου 1 στους 5 ασθενείς έχει ιστορικό της νόσου μεταξύ των συγγενών τους (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

Εκείνοι που έχουν γονέα με ΣΚΠ έχουν περίπου 2 τοις εκατό μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ομοίως, η απόκτηση ενός παιδιού με ΣΚΠ σχετίζεται επίσης με 2 τοις εκατό πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Συγκεκριμένα, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα σκλήρυνσης κατά πλάκας για όσους έχουν αδελφό ή αδελφή με τη νόσο. Η ύπαρξη αδελφού με ΣΚΠ συνδέεται με περίπου 4 τοις εκατό κίνδυνο ενώ αν είναι μονοζυγωτικά δίδυμα αδέρφια και το ένα έχει ΣΚΠ, υπάρχει περίπου 25 τοις εκατό πιθανότητα ότι το άλλο θα αναπτύξει επίσης την ασθένεια. Όπως είναι αναμενόμενο, τα υιοθετημένα άτομα δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εάν τα άτομα από τις θετές οικογένειες έχουν σκλήρυνση κατά πλάκας. Τέτοια δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο γενετικός παράγοντας είναι κυρίως υπεύθυνος για τις διαφορές στον κίνδυνο ΣΚΠ μεταξύ των οικογενειών. Πιστεύεται ότι 200 γονίδια πιθανώς συμβάλλουν ακόμη και με μικρή επίδραση στην ανάπτυξη της ΣΚΠ (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

Ο ισχυρότερος γενετικός παράγοντας κινδύνου είναι μια συγκεκριμένη παραλλαγή του γονιδίου *HLA-DRB1*, που ονομάζεται *HLA-DRB1 *15:01*. Αυτό το γονίδιο ανήκει στην οικογένεια γονιδίων του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA), τα οποία επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να διακρίνει μεταξύ των μολυσματικών παραγόντων και των υγιών ιστών του σώματος. Τέλος, έχουν εμπλακεί διάφορες παραλλαγές οι οποίες επηρεάζουν τους κυτταρικούς υποδοχείς στους οποίους προσδένονται μόρια ανοσολογικής σηματοδότησης, όπως οι υποδοχείς της ιντερλευκίνης-2 και της ιντερλευκίνης-7 (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

8.2 Λοιμώξεις και ιοί

Ένα περιστατικό μόλυνσης από τον ιό Epstein-Barr, γνωστό ως EBV, αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για σκλήρυνση κατά πλάκας. Στην πραγματικότητα, ο EBV αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της αυτοάνοσης διαταραχής κατά περισσότερο από 30 φορές. Ο EBV μολύνει τους περισσότερους ανθρώπους κάποια στιγμή της ζωής τους.

Είναι κυρίως γνωστή για την πρόκληση μολυσματικής μονοπυρήνωσης αλλά τα συμπτώματά της είναι συχνά ήσσονος σημασίας και διαφεύγουν της προσοχής. Η αιτία για αυτή τη συσχέτιση πιστεύεται ότι είναι μια δομική ομοιότητα μεταξύ ορισμένων πρωτεϊνών του EBV και του εγκεφάλου. Αυτό σημαίνει ότι μια ανοσολογική αντίδραση που στοχεύει τον ιό μπορεί επίσης να επιτεθεί ακούσια σε υγιή εγκεφαλικό ιστό, θέτοντας τελικά τα θεμέλια για την ανάπτυξη της ΣΚΠ (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Ο Epstein-Barr είναι μέλος της οικογένειας του ιού του έρπητα. Ορισμένοι άλλοι ιοί του έρπητα, συμπεριλαμβανομένου του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα, ο οποίος προκαλεί ανεμοβλογιά και έρπητα ζωστήρα και ο ιός του ανθρώπινου έρπητα 6, έχουν επίσης συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο σκλήρυνσης κατά πλάκας. Εκτός από τις ιογενείς λοιμώξεις, άλλες λοιμώξεις όπως οι βακτηριακές, μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ΣΚΠ, αν και αυτοί οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμα καλά διευκρινισμένοι (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

8.3 Αυτοάνοσα νοσήματα

Σε αυτοάνοσες διαταραχές όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται κατά λάθος στα δικά του υγιή κύτταρα. Πολλές από αυτές τις καταστάσεις μοιράζονται παράγοντες κινδύνου όπως οι γενετικοί, υποδηλώνοντας ορισμένους κοινούς μηχανισμούς δημιουργίας ασθενειών. Ορισμένες ασθένειες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου φαίνονται στον Πίνακα 1 (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Τύπος αυτοάνοσης νόσου	Πιθανή συσχέτιση
Διαβήτης τύπου 1	Αυτή η αυτοάνοση διαταραχή επηρεάζει την ικανότητα του παγκρέατος να παράγει ινσουλίνη. Έχει συσχετιστεί με υπερτριπλάσιο κίνδυνο σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου	Αυτοάνοσες παθήσεις που επηρεάζουν το πεπτικό σύστημα περιλαμβάνουν ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα με αυτές τις παθήσεις έχουν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΚΠ.
Διαταραχές του θυρεοειδούς	Η νόσος του Graves και η νόσος του Hashimoto, καταστάσεις που οδηγούν αντίστοιχα σε υψηλά και χαμηλά επίπεδα ορμονών του θυρεοειδούς αδένου, έχουν αναφερθεί ότι είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΣΚΠ από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.
Κακοήθης αναιμία	Αυτή η αυτοάνοση διαταραχή επηρεάζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων επειδή δεν απορροφάται αρκετή βιταμίνη B12. Έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο σκλήρυνσης κατά πλάκας.
Ψωρίαση	Μερικές μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ της ΣΚΠ και αυτής της αυτοάνοσης κατάστασης, η οποία προκαλεί φαγούρα, φολιδωτό δέρμα.

8.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής

- Γεωγραφία

Ο κίνδυνος εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας ποικίλλει γεωγραφικά. Γενικά, τα ποσοστά των κρατών μελών είναι χαμηλότερα σε μέρη πλησιέστερα στον ισημερινό. Τα ποσοστά της

νόσου γίνονται όλο και υψηλότερα καθώς ένα άτομο απομακρύνεται από τον ισημερινό, σύμφωνα με έρευνες που δείχνουν υψηλότερο επιπολασμό με μεγαλύτερους βαθμούς γεωγραφικού πλάτους. Η σκλήρυνση κατά πλάκας, ωστόσο, είναι μια ασθένεια εύκρατων κλιμάτων, που είναι λιγότερο συχνή πιο κοντά στον Βόρειο και τον Νότιο πόλο (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Μεταξύ των ατόμων που μετακινούνται από το ένα μέρος στο άλλο, ο σχετικός κίνδυνος σκλήρυνσης κατά πλάκας φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με τον χρόνο που πέρασε το άτομο ζώντας σε μέρη με υψηλότερο ή χαμηλότερο κίνδυνο. Οι διαφορές στην έκθεση στον ήλιο και τα επίπεδα βιταμίνης D, καθώς και η γενετική και άλλες παραλλαγές, πιθανότατα συμβάλλουν σε διαφορές με βάση τον τόπο στον κίνδυνο για ΣΚΠ (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Βιταμίνη D

Η μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο μηχανισμός αυτής της συσχέτισης παραμένει αρκετά ακατανόητος, αλλά σημαντικός παράγοντας θεωρείται ότι είναι το επίπεδο της βιταμίνης D ενός ατόμου. Η βιταμίνη D είναι ένα μικρό μόριο, το οποίο χρειάζεται το ηλιακό φως έτσι ώστε να συντεθεί στο δέρμα. Η μειωμένη ηλιακή έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα σύνθεσης βιταμίνης D, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σκλήρυνση κατά πλάκας (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Αυτή η βιταμίνη, που λαμβάνεται επίσης από ορισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής, είναι σημαντική για τη διατήρηση της υγείας των οστών και τη διαμόρφωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος. Μπορεί να προστατεύσει από την ΣΚΠ αναστέλλοντας την παραγωγή κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και συμμετέχοντας στη σηματοδότηση μορίων, που καθοδηγούν τη φλεγμονώδη απόκριση της νόσου (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Κάπνισμα

Οι άνθρωποι που έχουν υπάρξει καπνιστές, διατρέχουν περίπου 50 τοις εκατό υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ από εκείνους που δεν κάπνισαν ποτέ. Μεγαλύτερος κίνδυνος

παρατηρήθηκε επίσης και σε παθητικούς καπνιστές, δηλαδή άτομα που εισπνέουν τον καπνό άλλων πιθανώς λόγω των τοξινών που παράγονται και εισπνέονται με τον καπνό. Το κάπνισμα συνδέεται επίσης με μια πιο σοβαρή εξέλιξη της νόσου, μεταξύ εκείνων που αναπτύσσουν την πάθηση (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία ορίζεται για άτομα που έχουν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) υψηλότερο από 30 και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή στο σώμα, η οποία μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία των προϋποθέσεων για την ανάπτυξη της ΣΚΠ. Τα άτομα που είναι παχύσαρκα έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν τη νόσο σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα άτομα (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Ηλικία

Η ΣΚΠ μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά οι περισσότεροι άνθρωποι με τη νόσο αρχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα στην πρώιμη ενήλικη ζωή. Η πλειοψηφία των ασθενών διαγιγνώσκονται μεταξύ των 20 και 50 ετών. Ωστόσο, η έναρξη των συμπτωμάτων φαίνεται να γίνεται αρκετά χρόνια πριν από τη διάγνωση της ΣΚΠ σε ορισμένους ασθενείς (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Φύλο

Η ΣΚΠ είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες. Αυτή η διαφορά πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως σε διαφορές στα επίπεδα των ορμονών που σχετίζονται με το φύλο, κυρίως των οιστρογόνων στις γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες. Αυτές οι ορμόνες μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και πόσο καλά το νευρικό σύστημα είναι σε θέση να επιδιορθώσει τις βλάβες (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Πριν από την έναρξη της εφηβείας, όταν τα επίπεδα ορμονών αυξάνονται, τα ποσοστά ΣΚΠ είναι παρόμοια ανεξάρτητα από το φύλο. Τα ποσοστά της ΣΚΠ αργότερα στη ζωή, μετά την εμμηνόπαυση / ανδρόπαυση και τις συνοδευτικές ορμονικές μειώσεις, είναι επίσης παρόμοια μεταξύ των φύλων (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Οι τρανσέξουαλ γυναίκες που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία, οι οποίες είναι χρωμοσωμικά XY αλλά έχουν προφίλ «γυναικείων» ορμονών με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, έχουν συγκριτικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας ως γυναίκες που έχουν το ίδιο ορμονικό προφίλ με τα χρωμοσώματα XX (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

- Φυλή και εθνικότητα

Ενώ η σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να επηρεάσει άτομα όλων των φυλετικών και εθνοτικών υποβάθρων, η ασθένεια είναι πιο συχνή σε ορισμένες ομάδες ατόμων. Ορισμένοι αλληλένδετοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής, του κλίματος και των κοινωνικοοικονομικών ανισοτήτων, πιθανότατα συμβάλλουν σε αυτές τις διαφορές (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Αν και κάποτε πίστευαν ότι ο κίνδυνος σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι σχετικά χαμηλός μεταξύ των νέγων, πιο πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι στην πραγματικότητα πιο συχνή στους νέγρους από τους λευκούς. Από την άλλη, ο κίνδυνος σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι μεγαλύτερος στους λευκούς, ειδικά σε εκείνους με καταγωγή από τη Βόρεια Ευρώπη, σε σύγκριση με τα άτομα που είναι Λατινοαμερικανοί ή Ασιάτες (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al.,2019, Briggs et al., 2019).

Risk Factors for Multiple Sclerosis

The exact causes of MS are unknown, but several factors have been identified that are linked to an increased risk of developing the disease.

Check out the guide below to find out more.



Genetic Factors: 1 in 5 patients have a history of MS among their relatives; those with a parent or child with MS have a roughly 2% risk of developing the disease.

Infections and viruses: The Epstein-Barr virus is one of the strongest risk factors for MS, raising the risk of developing the disease by more than 30 times.

Autoimmune Disorders: People with certain autoimmune diseases, including type 1 diabetes, inflammatory bowel disorder, thyroid disorders, pernicious anemia, and psoriasis, have an increased risk of developing MS.

Other risk factors: Other factors that may play a role in MS development include environmental and lifestyle factors such as geography, vitamin D, smoking, and obesity, as well as demographic factors including age, sex, and race and ethnicity.

8.5 Παράγοντες που δεν αποτελούν κίνδυνο

Ορισμένοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον μίας αυτοάνοσης νόσου, ορισμένων θεραπειών και κατανάλωσης αλκοόλ, έχει αποδειχθεί ότι δεν έχουν καμία σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ. Συγκεκριμένα, οι στατίνες είναι μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες γενικά βιώνουν παρόμοια κλινικά αποτελέσματα με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν ποτέ στατίνες. Επιπλέον, η ακτινοθεραπεία, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων καρκίνων, δεν έχει δείξει καμία σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΠ. Ωστόσο, η ακτινοβολία στον εγκέφαλο μπορεί να είναι πιο τοξική για τα νευρικά κύτταρα σε άτομα που ήδη νοσούν (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

Η νόσος του Lyme είναι μια βακτηριακή λοίμωξη που μεταδίδεται από ορισμένα τσιμπούρια. Τα συμπτώματα της νόσου του Lyme, όπως αδυναμία ή μη φυσιολογικές αισθήσεις, είναι συχνά παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στη ΣΚΠ, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικό προβληματισμό. Όπως πολλές λοιμώξεις, η νόσος του Lyme μπορεί να χρησιμεύσει ως έναυσμα για υποτροπές της ΣΚΠ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η νόσος του Lyme αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΠ. Το σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει το νευρικό σύστημα. Σε αντίθεση με την ΣΚΠ, η οποία επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, δηλαδή τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, το GBS επηρεάζει το περιφερικό νευρικό σύστημα στο υπόλοιπο σώμα. Αυτές οι δύο καταστάσεις μπορεί να μοιράζονται συμπτώματα και παράγοντες κινδύνου, αλλά είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

Η κατανάλωση αλκοόλ δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ. Ορισμένες μελέτες στην πραγματικότητα έχουν δείξει ότι μπορεί να συμβεί το αντίθετο, καθώς οι άνθρωποι που πίνουν αλκοόλ μπορεί να είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΣΚΠ, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019).

8.6 Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για εκτενέστερη έρευνα

Για άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, η τρέχουσα διαθέσιμη έρευνα είναι αντιφατική ως προς το αν υπάρχει πραγματική σύνδεση με τη σκλήρυνση κατά πλάκας ή όχι. Είναι πιθανό ότι μια συσχέτιση μπορεί είτε να επιβεβαιωθεί είτε να αποκλειστεί με τη συνεχιζόμενη έρευνα. Σχετικά με την κοβαλαμίνη, δηλαδή την βιταμίνη B12, αποτελεί μια βιταμίνη απαραίτητη για τη διατήρηση της υγείας της θήκης μυελίνης. Μερικές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερο ποσοστό ανεπάρκειας B12 σε ασθενείς με ΣΚΠ, αλλά άλλες μελέτες δεν έχουν αποδείξει καμία σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και ΣΚΠ. Δεν υπάρχει επίσης καμία απόδειξη ότι τα συμπληρώματα B12 ωφελούν τους ασθενείς με ΣΚΠ που έχουν φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης. Οι τραυματισμοί στο κεφάλι και τη σπονδυλική στήλη, όπως για παράδειγμα οι διασεισεις από αθλήματα επαφής ή τραύματα από τροχαία ατυχήματα, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ στο άμεσο μέλλον, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν βρει καμία σχέση μεταξύ τραυματισμών και μεταγενέστερου κινδύνου σκλήρυνση κατά πλάκας, οπότε προς το παρόν δεν έχει αποδειχθεί καμία σχέση. Ορισμένες έρευνες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ αγχωτικών γεγονότων ζωής ή παιδικών τραυμάτων και υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης ΣΚΠ στο μέλλον, κάτι που δεν έχουν δείξει άλλες μελέτες. Σε άτομα που έχουν ήδη ΣΚΠ, το αυξημένο στρες μπορεί να είναι το κίνητρο υποτροπής και τα προγράμματα διαχείρισης του στρες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τη δραστηριότητα της νόσου στις μαγνητικές τομογραφίες (Marisa et al., 2022, Nourbakhsh et al., 2019, Briggs et al., 2019)

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

9.1 Τροποποιητικές Θεραπείες

Οι τροποποιητικές θεραπείες επεμβαίνουν στην πορεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας και την τροποποιούν μέσω καταστολής ή τροποποίησης της ανοσολογικής λειτουργίας. Ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση κυρίως στην υποτροπιάζουσα φάση της ΣΚΠ, μειώνουν το ποσοστό των υποτροπών, τη συσσώρευση βλαβών μαγνητικής τομογραφίας και σταθεροποιούν,

εμποδίζουν και σε μερικές περιπτώσεις βελτιώνουν μέτρια την αναπηρία (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020, McGinley et al., 2021).

Οι πρώτες εγκεκριμένες θεραπείες, οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη μειώνουν σε ένα βαθμό τη συχνότητα των υποτροπών της ΣΚΠ. Προ κλινικές μελέτες σε πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, ένα ζωικό μοντέλο της ΣΚΠ, διεύρυναν την κατανόησή μας για την πρόιμη περιφερική επέκταση των αυτοαντιδραστικών ανοσοκυττάρων σε δευτερογενή λεμφικά όργανα, στην επακόλουθη διήθηση των ενεργοποιημένων κυττάρων στο ΚΝΣ και στη δημιουργία φλεγμονωδών βλαβών στη λευκή ουσία. Αυτές οι μελέτες απέδειξαν τον κρίσιμο ρόλο των Τ κυττάρων στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές με καθαρά θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση τα Τ-κύτταρα ήταν αναποτελεσματικές στη ΣΚΠ. Αντίθετα, στρατηγικές που εμπόδισαν την πρόσβαση των λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ αναστέλλοντας την προσκόλληση (natalizumab) ή απομονώνοντας λεμφοκύτταρα σε πρωτογενή λεμφικά όργανα (ρυθμιστές των υποδοχέων φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P), fingolimod, siponimod, και ozanimod) βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικές τόσο στην ΣΚΠ όσο και στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα. Σημαντικό βήμα ήταν η ανάπτυξη μοντέλων ασθενειών που εμφάνιζαν πιο συχνά το μοτίβο της βλάβης των ιστών στην ΠΣ, οδηγώντας σε μια νέα εκτίμηση της σημασίας της χημικής ανοσίας στην παθογένεση της ΣΚΠ. Έτσι, θεραπείες που καταστρέφουν τα Β-κύτταρα, αρχικά με το μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab κατά του CD20 και στη συνέχεια με την πιο επιτυχημένη ανάπτυξη των ocrelizumab και ofatumumab. Η μείωση των Β-κυττάρων με τη μεσολάβηση του CD20 επέδειξε υψηλό επίπεδο επιτυχίας στον περιορισμό των νέων υποτροπών και της λανθάνουσας εξέλιξης της υποτροπιάζουσας μορφής, αλλά και στη μείωση της εξέλιξης της αναπηρίας στην πρωτοπαθή ΣΚΠ (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020, McGinley et al., 2021).

9.2 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκα

- Συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες

Οι τροποποιητικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται συχνά για την RR μορφή της νόσου, περιλαμβάνουν το Ocrelizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου έναντι του μορίου CD20 στην επιφάνεια των ώριμων Β λεμφοκυττάρων, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως.

Το ocrelizumab είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό κατά των υποτροπών και της λανθάνουσας προόδου της νόσου ενώ έχει σημαντικά οφέλη στη διακοπή της ανάπτυξης νέων βλαβών λευκής ουσίας που ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία. Μπορεί να εξαντλήσει επιλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν CD20, διατηρώντας την προϋπάρχουσα χημική ανοσία και την ικανότητα ανασύστασης των Β-κυττάρων. Η εξάντληση των Β-κυττάρων συνδέεται με ισχυρή διακοπή της διακίνησης των Β-κυττάρων από την περιφέρεια στο ΚΝΣ, μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση των Β λεμφοκυττάρων στα Τ κύτταρα, διαμόρφωση της προ φλεγμονώδους έκκρισης κυτταροκινών από τα Β κύτταρα και μειωμένη ενεργοποίηση και διαφοροποίηση σε ανοσοσφαιρίνη που εκκρίνουν τα πλασματοκύτταρα. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση ανά 24 εβδομάδες. Τα αρχικά ευρήματα έδειξαν πιθανώς χαμηλό κίνδυνο αυξημένων κακοηθειών, όπως ο καρκίνος του μαστού, αν και η μεγαλύτερη παρακολούθηση αποκάλυψε ποσοστά καρκίνου πανομοιότυπα με τις επιδημιολογικές προσδοκίες. Οι μελέτες μετά την κυκλοφορία είναι γενικά συνεπείς με τις κλινικές δοκιμές, αν και οι σοβαρές λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα έχουν γίνει μια αναγνωρισμένη επιπλοκή. Το rituximab είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20 που φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό έναντι των RR και PP μορφών της ΣΚΠ σε προκαταρκτικές δοκιμές και εμπειρία στον πραγματικό κόσμο. Χρησιμοποιείται ευρέως παρά το γεγονός ότι δεν έλαβε ποτέ έγκριση από κανέναν ρυθμιστικό φορέα. Το ofatumumab είναι ένα επίσης ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20, το οποίο χορηγείται μηνιαίως, με υποδόρια ένεση και έχει παρόμοια αποτελέσματα με το ocrelizumab με υψηλό βαθμό ασφάλειας στις δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Το natalizumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, αποτελεί αναστολέα της α4β1 ιντεγκρίνης, ενός μορίου κυτταρικής προσκόλλησης που εκφράζεται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και εμπλέκεται στη μετανάστευση μέσω ενδοθηλιακών κυττάρων στο ΚΝΣ. Χορηγείται ενδοφλεβίως, με έγχυση ανά 4 εβδομάδες. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη μείωση των υποτροπών και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με RR μορφή της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την IFN β1a και τα αποτελέσματα αυτά είναι μακροπρόθεσμα. Γενικά, είναι ανεκτή ωστόσο η μακροχρόνια θεραπεία ελλοχεύει κίνδυνο πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας, μιας ευκαιριακής λοίμωξης του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό John Cunningham και εμφανίζεται σε ποσοστό 0,4 τοις εκατό των ασθενών που λαμβάνουν natalizumab. Η συχνότητα εμφάνισης αυτής της λοίμωξης αυξάνεται με την έκθεση στο natalizumab και αυτός ο κίνδυνος μπορεί να μεταβληθεί

ανάλογα με τα επίπεδα των αντισωμάτων του ιού στον ορό (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Το fingolimod ήταν η πρώτη από του στόματος θεραπεία που εγκρίθηκε για τον RR τύπο της ΣΚΠ. Είναι ένας αναστολέας S1P που εμποδίζει την έξοδο λεμφοκυττάρων από δευτερογενή λεμφικά όργανα, εμποδίζοντας τη διήθηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ. Είναι αρκετά ανεκτό αν και οι παρενέργειες περιλαμβάνουν ήπιες ανωμαλίες στον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο όπως αυξημένες τιμές ηπατικών δεικτών ή λεμφοπενία). Μπορεί να εμφανιστούν προβλήματα στη λειτουργία της καρδιάς κατά την έναρξη της θεραπείας, επομένως προτείνεται μια περίοδος παρατήρησης 6 ωρών (συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα) για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν την πρώτη δόση τους. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν οίδημα της ωχράς κηλίδας και, σπάνια, διάχυτο ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα, κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις και προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Πριν την έναρξη της θεραπείας, συστήνεται οφθαλμολογική εξέταση και εμβολιασμός κατά του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα για οροαρνητικά άτομα. Το Ozanimod, ένας πρόσφατα εγκεκριμένος επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέων S1P, αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματικός στην RR, με σημαντική ασφάλεια και ανεκτικότητα (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ασκεί αντιφλεγμονώδη και κυτταροπροστατευτική δράση μέσω της ενεργοποίησης ενός πυρηνικού παράγοντα μέσω της οδού Nrf2 και της Nrf2-ανεξάρτητης οδού. Είναι γενικά ανεκτός αλλά έχει συσχετιστεί με κάποιο κίνδυνο πρόδρομης πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν λεμφοπενικές, επομένως συστήνεται έλεγχος για λεμφοπενία κάθε 6-12 μήνες (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Το Teriflunomide είναι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, ενός ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη διυδροοροτική αφυδρογονάση, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη σύνθεση πυριμιδίνης και τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων που θεωρείται ότι αναγνωρίζουν εαυτά αντιγόνα. Οι προειδοποιήσεις περιλαμβάνουν τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και τερατογένεσης. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία, αλωπεκία και αύξηση της ηπατικής μεταφοράς της αλανίνης. Όταν είναι απαραίτητο, μπορεί να εξαλειφθεί ταχέως με κατάποση χολεστυραμίνης (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Η ιντερφερόνη βήτα (IFN-β) είναι μια ιντερφερόνη κατηγορίας I, της οποίας ο μηχανισμός δράσης πιθανότατα περιλαμβάνει ανοσοτροποποίηση μέσω της μείωσης της ρύθμισης της έκφρασης μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, MHC, σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις και αυξάνοντας τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και εμποδίζοντας τη διακίνηση φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ. Η IFN-β μειώνει μέτρια το ποσοστό υποτροπής και επιβραδύνει τη συσσώρευση αναπηρίας. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν συμπτώματα γρίπης και ήπιες ανωμαλίες στη συνήθη εργαστηριακή αξιολόγηση, καθώς και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με υποδόρια χορήγηση. Οι παρενέργειες μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

Η οξική γλατιραμέρη είναι το οξικό άλας ενός μείγματος τυχαίων πολυπεπτιδίων που αποτελείται από τέσσερα αμινοξέα. Ο μηχανισμός δράσης του μπορεί να περιλαμβάνει ευνοϊκή αλλαγή της ισορροπίας μεταξύ προφλεγμονωδών και ρυθμιστικών κυτοκινών. Μειώνει μέτρια τα ποσοστά υποτροπής και μπορεί να θεωρηθεί ως μια εξίσου αποτελεσματική εναλλακτική λύση από την IFN-β στην RR. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, έξαψη, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, άγχος μετά την ένεση και λιγότερο συχνά λιποατροφία που σπάνια μπορεί να είναι παραμορφωτική και να απαιτεί διακοπή της θεραπείας (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

- *Σπάνια χρησιμοποιούμενες τροποποιητικές θεραπείες για την RMS*

Σε αυτές περιλαμβάνονται tamitoxantrone, alemtuzumab, and cladribine. Όλα έχουν αποδεδειγμένο όφελος στην RR της ΣΚΠ. Ωστόσο, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη θεραπεία περιορίζουν τη χρήση τους. Τέλος, ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων δείχνει ότι η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη ύφεση σε πολλούς ασθενείς με τη συγκεκριμένη μορφή και συνιστάται κυρίως για ασθενείς με που έχουν εξαντλήσει όλες τις άλλες θεραπευτικές επιλογές και όχι για ασθενείς με προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, επειδή τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εξέλιξη συχνά συνεχίζεται παρά τη θεραπεία αυτή (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

9.3 Θεραπεία της προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας

- Πρωτογενής

Το Siponimod είναι ένας επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέα S1P που έχει εγκριθεί για υποτροπιάζουσες μορφές ΣΚΠ, συμπεριλαμβανομένου του ενεργού SP, δηλαδή ασθενείς με SP που είχαν πρόσφατες κλινικές υποτροπές ή/και ενδείξεις νέων ή διευρυνόμενων βλαβών μαγνητικής τομογραφίας. Η ocrelizumab, το cladribine και η φουμαρική διροξιμέλη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ενεργή SP μορφή της ΣΚΠ (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

- Δευτερογενής

Το ocrelizumab είναι η μόνη εγκεκριμένη τροποποιητική της νόσου θεραπεία για τη θεραπεία της PP μορφής. Η δοσολογία είναι η ίδια όπως και για την RR. Το ocrelizumab μειώνει την εξέλιξη της κλινικής αναπηρίας κατά περίπου το 1/4 και βελτιώνει άλλους κλινικούς δείκτες και δείκτες μαγνητικής τομογραφίας της δραστηριότητας της φλεγμονώδους και εκφυλιστικής νόσου σε αυτόν τον πληθυσμό (Hauser et al., 2020, DeLuca et al., 2020).

ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Η θεραπεία φλεγμονωδών και ανοσολογικών ασθενειών που οφείλονται σε βλάβες ή διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος απαιτεί τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης. Η ανοσοτροποποίηση είναι η διαδικασία τροποποίησης μιας ανοσολογικής απόκρισης με τη χορήγηση ενός φαρμάκου ή μιας ένωσης, ενώ οι ανοσοτροποποιητές ή ανοσορυθμιστές, είναι οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη διαμόρφωση των συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχουν αρκετοί χημικοί ανοσορυθμιστές διαθέσιμοι

στην αγορά, δηλαδή πρεδνιζόνη, υδροκορτιζόνη και δεξαμεθαζόνη, οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών φλεγμονωδών ασθενειών. Οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες έχουν αναδειχθεί ως ένα σημαντικό φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου, της ανοσοανεπάρκειας και των μολυσματικών ασθενειών. Η κυκλοσπορίνη Α, ένα μικροβιακό πεπτίδιο, είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό στη θεραπεία απόρριψης μοσχεύματος. Δυστυχώς, τα περισσότερα από αυτά τα εμπορικά φάρμακα δημιουργούν παρενέργειες όπως η βλάβη του γαστρικού και εντερικού βλεννογόνου. Τα κορτικοστεροειδή, μια ανοσοκατασταλτική κατηγορία φαρμάκου, παρουσιάζουν διάφορες παρενέργειες, όπως μειωμένο μυελό των οστών και αυξημένη ευθραυστότητα του δέρματος. Η κυκλοσπορίνη Α παρουσίασε τοξικότητες και παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικής δράσης και της υπερτροφίας των ούλων. Έτσι, απαιτούνται ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα φάρμακα ως εναλλακτικές λύσεις. Τα φυσικά προϊόντα παραμένουν μία από τις σημαντικές πηγές νέων και ασφαλών αντιφλεγμονωδών παραγόντων (Yuandani et al., 2021, Catanzaro et al., 2018).

2. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΗ ΈΡΕΥΝΑ

Η επιστημονική έρευνα για τα φυτοχημικά, τα ενεργά συστατικά των ιατρικών φυτών, ήταν πάντα μια σημαντική πηγή κλινικής θεραπευτικής προσφέροντας μια μεγάλη χημική ποικιλομορφία με συχνά πολυφαρμακολογική δράση. Από την αρχαιότητα, τα φυτοχημικά έχουν χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική για τις ιδιότητές τους και τα οφέλη για την υγεία. Πολλά από αυτά τα φυσικά προϊόντα έχουν φαρμακολογική ή βιολογική δραστηριότητα που μπορεί να αξιοποιηθεί στην ανακάλυψη φαρμακευτικών φαρμάκων αλλά και στον σχεδιασμό τους. Για παράδειγμα, οι πολυφαινόλες που παράγονται από τα φυτά ως δευτερογενείς μεταβολίτες είναι τα πιο άφθονα αντιοξειδωτικά στην ανθρώπινη διατροφή. Τα τελευταία χρόνια, ένας μεγάλος αριθμός μελετών κατέδειξε τις ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία από τη διατροφική τους συμβολή. Ορισμένα φυτικά εκχυλίσματα έχουν αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν την απόκριση του IS και πολυάριθμα φυτοχημικά, συμπεριλαμβανομένων όχι μόνο πολυφαινολών αλλά και πολυσακχαριτών, φλαβονοειδών και αλκαλοειδών, έχουν μελετηθεί για τις ανοσορρυθμιστικές τους δραστηριότητες (Catanzaro et al., 2018).

3. ΚΟΥΡΚΟΥΜΑΣ

Ο κουρκουμάς (*Curcuma longa*), επίσης γνωστός ως "ινδικό σαφράν" λόγω του λαμπρού κίτρινου χρώματος του, είναι ένα βότανο μπαχαρικών, μέλος της οικογένειας τζίντζερ (*Zingiberaceae*) που προέρχεται από την Ινδία και τη Νοτιοανατολική Ασία, έχοντας πάνω από δύο αιώνες επιστημονική ιστορία. Ο παγκόσμιος βασικός παραγωγός κουρκουμά είναι η Ινδία, που τον έχει χρησιμοποιήσει ως φάρμακο και ως αρωματικό παράγοντα από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα (Catanzaro et al., 2018, Makuch et al., 2021).

Ανάλογα με την προέλευση και τις συνθήκες ανάπτυξής του, ο κουρκουμάς που λαμβάνεται από αποξηραμένη ρίζα, περιέχει διαφορετικά ποσοστά πτητικών και μη πτητικών ελαίων, πρωτεϊνών, λιπών, μετάλλων, υδατανθράκων, κουρκουμινωειδών και υγρασίας. Η εμπορικά διαθέσιμη κουρκουμίνη, είναι ένας συνδυασμός τριών μορίων, μαζί που ονομάζονται κουρκουμινωειδή. Η κουρκουμίνη είναι η πιο αντιπροσωπευόμενη (60-70 τοις εκατό), ακολουθούμενη από δεμεθοξυκουρκουμίνη (20-27 τοις εκατό) και δισδεμεθοξυκουρκουμίνη (10-15 τοις εκατό). Τα κουρκουμινωειδή διαφέρουν ως προς τη δραστηριότητα, την αποτελεσματικότητα και τη σταθερότητα, χωρίς σαφή υπεροχή της κουρκουμίνης έναντι των άλλων δύο ενώσεων ή ολόκληρου του μείγματος. Εκτός από τα κουρκουμινωειδή, τα άλλα δραστικά συστατικά του κουρκουμά περιλαμβάνουν σεσκιτερπένια, διτερπένια, τριτερπενωειδή (Catanzaro et al., 2018, Makuch et al., 2021).

4. ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ

Αρκετά προκλινικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν την αποτελεσματικότητα της κουρκουμίνης στην πρόληψη και θεραπεία διαφόρων ανθρώπινων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, καρδιαγγειακών, φλεγμονωδών, μεταβολικών, νευρολογικών και δερματικών παθήσεων. Μεταξύ των διαφορετικών ιδιοτήτων που χαρακτηρίζουν την κουρκουμίνη, περισσότερο μελετημένο είναι το αντιφλεγμονώδες προφίλ που μπορεί να εμφανίσει, τόσο στην χρόνια όσο και στην οξεία φλεγμονή (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021).

Οι ανοσορρυθμιστικές ικανότητες της κουρκουμίνης προκύπτουν από την αλληλεπίδρασή της με διάφορους ανοσορρυθμιστές, συμπεριλαμβανομένων όχι μόνο κυτταρικών συστατικών,

όπως δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, Β και Τ λεμφοκύτταρα, αλλά και μοριακών συστατικών που εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως κυτταροκίνες και διάφοροι παράγοντες μεταγραφής διαφόρων οδών σηματοδότησης (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021).

Η κουρκουμίνη έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την ανοσοδιεγερτική λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων (DCs) και παρεμβαίνει στην ωρίμανση του μυελοειδούς DC. Αυτές οι επιδράσεις έχουν συσχετιστεί με την καταστολή της έκφρασης CD80 και CD86, δύο συνεργατικών μεμβρανικών πρωτεϊνών που παρέχουν διεγερτικό σήμα, αναγκαίο έτσι ώστε να ενεργοποιηθούν τα Τ λεμφοκύτταρα και να εξασθενίσει παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-12) μέσω αναστολής ενεργοποίησης της MAP κινάσης (MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase) και της μετατόπισης του πυρηνικού παράγοντα kappa B (NF-κB). Επιπλέον, τα συμπληρώματα κουρκουμίνης στη διατροφή κουνελιών (2, 4 και 6 g/kg) αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα IgG και IgM στον ορό, υποδηλώνοντας έτσι ότι η κουρκουμίνη μπορεί επίσης να βελτιώσει τις ανοσολογικές λειτουργίες (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021, Ghanaatian et al., 2018).

Η σηματοδότηση JAK/STAT είναι μια οδός μεταγωγής σήματος που εμπλέκεται άμεσα στην κυτταρική ομοιόσταση και στις ανοσολογικές αποκρίσεις, ρυθμίζοντας ένα ευρύ φάσμα κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, την κυτταρική μετανάστευση και την απόπτωση. In vitro συγκεντρώσεις κουρκουμίνης που κυμαίνονται από 20 έως 50 μM έχουν αναφερθεί ότι αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση STAT3 σε πολλαπλούς τύπους κυττάρων. Έχει αποδειχθεί η ικανότητα της κουρκουμίνης να ρυθμίζει την οδό STAT3 σε ένα μοντέλο ποντικών με κολίτιδα που προκαλείται από θειική δεξτράνη νατρίου (DSS). Η μειωμένη δραστηριότητα δέσμευσης του DNA του STAT3, οδήγησε επίσης στην μείωση της έκφρασης της IL-1 β και του TNF- α μετά από τη θεραπεία με κουρκουμίνη. Πιο πρόσφατα, χαμηλές συγκεντρώσεις (7,5 μM) κουρκουμίνης έχει βρεθεί ότι επάγουν in vitro ένα αντιφλεγμονώδες προφίλ σε DCs ενισχύοντας τη φωσφορυλίωση και τη δραστηριότητα του STAT3, υποδηλώνοντας έτσι μια διφασική επίδραση της κουρκουμίνης στη διαμόρφωση STAT3 ανάλογα με το εύρος των συγκεντρώσεών της, κάτι που παρατηρείται ακόμη κι όταν η κουρκουμίνη χρησιμοποιείται μαζί με οπιοειδή, δηλαδή τα φάρμακα επιλογής για την ανακούφιση του οξέος και χρόνιου πόνου. Συγκεκριμένα, αν και η κουρκουμίνη φαίνεται να είναι σχετικά ασφαλής για χρήση ως εφάπαξ υψηλή δόση από το στόμα, η επίδρασή της στην ανοχή στη μορφίνη έχει προταθεί

ότι είναι διφασική και επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021, Ghanaatian et al., 2018).

Η οδός σηματοδότησης JAK/STAT ανταγωνίζεται από καταστολέα πρωτεϊνών σηματοδότησης κυτοκινών (SOCS) που εμπλέκονται στη ρύθμιση της παραγωγής προφλεγμονωδών πρωτεϊνών και κυτοκινών. Συγκεκριμένα, η κourκουμίνη αναστέλλει δυναμικά την επαγόμενη από λιποπολυσακχαρίτη (LPS) έκφραση της IL-6, του TNF- α και της συνθάσης 2 mRNA της προσταγλανδίνης-ενδοπεροξειδίου σε μακροφάγα ποντικού RAW 264.7 εμποδίζοντας την αναστολή των SOCS1 και 3. Η κourκουμίνη αναστέλλει περαιτέρω την ενεργοποίηση του P38 MAPK που προκαλείται από LPS μειώνοντας τόσο τη φωσφορυλίωση όσο και την πυρηνική μετατόπιση επισημαίνοντας τη σημασία αυτής της μοριακής οδού στις φλεγμονώδεις διεργασίες. Αυτά τα δεδομένα συνάδουν με την ικανότητα της καθαρής κourκουμίνης να αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών SOCS1 και SOCS3 σε πρωτογενή μυελοπολλαπλασιαστικά νεοπλάσματα μέσω της καταστολής των αποακετυλάσεων ιστόνης κατηγορίας I (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021, Ghanaatian et al., 2018).

Εκτός από το JAK/STAT, μια άλλη βασική μοριακή σηματοδοτική οδός που εμπλέκεται στη φλεγμονή μεσολαβείται από τον παράγοντα NF- κ B, έναν παράγοντα μεταγραφής που ρυθμίζει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο NF- κ B έχει αποδειχθεί ότι ελέγχει την έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η COX-2, η επαγόμενη συνθάση του NO (iNOS), ιντερλευκινών και ρυθμίζει την έκφραση περισσότερων από 400 γονιδίων που εμπλέκονται σε φλεγμονές και άλλες χρόνιες ασθένειες. Συγκεκριμένα, η διαμόρφωση των επιπέδων κυτταροκινών από την κourκουμίνη έχει συσχετιστεί με την αναστολή της οδού σηματοδότησης NF- κ B. Στον διαβήτη τύπου 1, μια αυτοάνοση ασθένεια με τη μεσολάβηση των T λεμφοκυττάρων στην οποία τα καταστρέφονται β -παγκρεατικά κύτταρα, η κourκουμίνη ανέστειλε τη διήθηση των παγκρεατικών λευκοκυττάρων και διατήρησε τα κύτταρα που εκφράζουν ινσουλίνη. Αυτές οι επιδράσεις έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ενεργοποίηση του NF- κ B σε λεμφοκύτταρα μέσω του υποδοχέα τους και με διαταραχή της διεγερτικής λειτουργίας των T κυττάρων, των δενδριτικών, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, μονοξειδίου του αζώτου και κυτταρικής δραστηριότητας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η συμμετοχή των NF- κ B και iNOS στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της κourκουμίνης έχει επίσης διερευνηθεί σε μικρογλοιακά κύτταρα, και συγκεκριμένα σε έναν εξειδικευμένο πληθυσμό μακροφάγων που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η

κουρκουμίνη μείωσε σημαντικά την επαγόμενη από LPS απελευθέρωση NO και προφλεγμονωδών κυτοκινών, την έκφραση του iNOS και την ενεργοποίηση του NF-κB. Αυτές οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις έχουν αποδειχθεί ότι διαμεσολαβούνται από iNOS, COX-2, HO-1, MAPK και NF-κB, υποδηλώνοντας έτσι ότι η κουρκουμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην εξασθένηση των φλεγμονωδών αποκρίσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζοντας τα μικρογλοιακά κύτταρα μέσω της διαμόρφωσης της δραστηριότητας του NF-κB. Συγκεκριμένα, η επαγωγή του NF-κB εξαρτάται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου ΤοII. Οι TLR4 είναι το πιο καλά μελετημένο μέλος της οικογένειας των υποδοχέων τύπου ΤοII και ο κρίσιμος ρόλος του στη ρύθμιση της αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος έχει αναγνωριστεί καλά, λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι αγωνιστές των υποδοχέων TLR4 έχουν εγκριθεί ως ανοσοενισχυτικά εμβολίων. Η ενεργοποίηση του TLR4 προσλαμβάνει τον μυελοειδή παράγοντα διαφοροποίησης (MyD88), με αποτέλεσμα την επαγωγή του NF-κB. Η διαμόρφωση της οδού σηματοδότησης TLR4/MyD88/NF-κB από την κουρκουμίνη έχει καταδειχθεί. Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση κουρκουμίνης οδηγεί σε εξασθενημένη δυσλειτουργία, εγκεφαλικό οίδημα και μειωμένο νευρωνικό κυτταρικό θάνατο με γενική μείωση της ενεργοποίησης μικρογλοίων/μακροφάγων μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Συγκεκριμένα, η κουρκουμίνη ομαλοποίησε την επαγόμενη από LPS ρύθμιση των TLR4, MyD88 και NF-κB. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α, IL-1β και IL-6 μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον, η κουρκουμίνη ρυθμίζει προς τα κάτω TLR4 και NF-κB την φλεγμονώδη οδό σηματοδότησης, βελτιώνοντας το οίδημα του νωτιαίου μυελού και την απόπτωση. Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί όταν η κουρκουμίνη χορηγείται τόσο ενδοπεριτοναϊκά όσο και *in situ*, εξασθενώντας τον σχηματισμό νευρογλοιακής ουλής μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της φλεγμονώδους πρωτεΐνης μακροφάγων, την IL-2 και την ρυθμιζόμενη ενεργοποίησή της, την παραγωγή εκφρασμένων και εκκρινόμενων φυσιολογικών T κυττάρων και της δραστηριότητας NF-κB. Η φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων και τα εκφρασμένα και εκκρινόμενα T λεμφοκύτταρα είναι δύο μέλη της οικογένειας CC χημειοκίνης, γνωστής και ως CCL3 και CCL5 αντίστοιχα, που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απόκριση, στη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων. Σε άλλες διαφορετικές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η απελευθέρωση αυτών αλλά και άλλων χημειοκινών μειώθηκε από την κουρκουμίνη, αποδεικνύοντας την ικανότητα αυτής της ένωσης να ρυθμίζει τη διαδικασία της χημειοταξίας στην ανοσολογική αντίδραση (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021).

Οι ρυθμιστικές επιδράσεις της κουργκουμίνης στο μονοπάτι σηματοδότησης TLR4 / MyD88 / NF-κB έχουν αναφερθεί όχι μόνο σε μοντέλα εγκεφαλικών τραυματισμών αλλά και σε πειραματική κολίτιδα, σε μαστίτιδα που προκαλείται από LPS και σε γαστρίτιδα που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, επισημαίνοντας τη σημασία αυτής της οδού στην ανάπτυξη διαφορετικών ασθενειών. Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της κουργκουμίνης έχουν χρησιμοποιηθεί και περαιτέρω, για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας ήδη εγκεκριμένων αντιμικροβιακών παραγόντων μέσω συνεργιστικών επιδράσεων (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021).

Συνολικά αυτά τα αποτελέσματα τονίζουν ότι η κουργκουμίνη μπορεί να τροποποιήσει μοριακές οδούς που εμπλέκονται στη φλεγμονή και στην ανοσολογική απόκριση, υποδηλώνοντας έτσι τη χρήση της, ως συμπληρωματική θεραπεία ή μέσω διατροφικής προσέγγισης (Catanzaro et al., 2018, Yuandani et al., 2021).

5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΥΡΓΚΟΥΜΙΝΗΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η κουργκουμίνη παρουσιάζει σημαντικές νευροπροστατευτικές επιδράσεις στην σκλήρυνση κατά πλάκας μέσω αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονώδων, αντι-πολλαπλασιαστικών και μηχανισμοί αντι-διαφοροποίησης, αλληλεπιδρώντας με διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, ένζυμα, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, πρωτεΐνες, αυξητικούς παράγοντες και υποδοχείς. Η κουργκουμίνη ασκεί την θεραπευτική της επίδραση μέσω διαφόρων μηχανισμών (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.1 Αυτοανοσία

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η κυκλοφορική ανάπτυξη των κυττάρων Th17 και η παραγωγή της IL-17 παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΣΚΠ. Η θεραπεία με κουργκουμίνη μειώνει τη διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ, τα αντιδραστικά λεμφοκύτταρα της βασικής πρωτεΐνης μυελίνης (MBP), τον μετασχηματισμό αυξητικού παράγοντα (TGF-β), την IL-6, IL-17, IL-21, τον υποδοχέα γ και την έκφραση STAT3. Σε μια

άλλη μελέτη, η θεραπεία με κουρκουμίνη ανέστειλε την μείωση των επιπέδων των IL17 και IFN- γ , IL12 και IL23, ρυθμίζει τον ενεργοποιημένο υποδοχέα υπεροξεισωματίου γ (PPAR γ), τα μόρια CD4, CD25, Foxp3 στα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα αλλά και την IL-10 στα λεμφικά όργανα και το ΚΝΣ. Έτσι, η κουρκουμίνη ελέγχει διαφορετικά το CD4+ T βοηθητικό κύτταρο. Ανέστειλε επίσης την λειτουργία προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-6, IL-1 β και η απελευθέρωση TGF- β σε ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του NF- κ B και της οδού σηματοδότησης MAP κινάσης. Η κουρκουμίνη εμποδίζει τα ολιγοδενδροκύτταρα να ανταποκριθούν σε ανοσοδιεγερτικά σήματα καθώς και να προκαλέσουν τον πολλαπλασιασμό των CD4+ T κυττάρων, αναστέλλοντας την έκφραση κυτταροκινών και χημειοκινών. Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν έναν διαφορετικό ανοσοκατασταλτικό ρόλο της κουρκουμίνης (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.2 Αναστολή απόπτωσης

Στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ έχει παρατηρηθεί βλάβη στον ιστό, η οποία προέρχεται από υποξία. Αυτός ο τύπος κυτταρικού θανάτου χαρακτηρίζεται κυρίως από την καταστροφή της μιτοχονδριακής μεμβράνης με αποτέλεσμα το κύτταρο να οδηγείται σε ανισορροπία της οξειδοαναγωγικής του κατάστασης και τελικά σε απόπτωση. Η κουρκουμίνη έχει παρατηρηθεί ότι βελτιώνει την ΣΚΠ σε ζωικά μοντέλα με τη διαμόρφωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων και των υποδοχέων τύπου ToII (TLRs), την παραγωγή IL-17 και τη μείωση της IL-12 μέσω της αναστολής της οδού JAK-STAT, της IL-23 και της IFN- γ . Η κουρκουμίνη μείωσε σημαντικά την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων μέσω της αναστολής του στρες των μιτοχονδρίων και του ενδοπλασματικού δικτύου, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση της κασπάσης 12 και του κυτοχρώματος C. Ο υποκείμενος μηχανισμός της κουρκουμίνης για την αναστολή της απόπτωσης παρατηρήθηκε να συμβαίνει μέσω μιτοχονδριακής προστασίας και καταστολής της ιδιοσύστατης αποπτωτικής οδού. Ο λεπτομερής μηχανισμός σχετικά με τον αντιαποπτωτικό ρόλο της κουρκουμίνης είναι ακόμα υπό διερεύνηση, αλλά γενικά έχει παρατηρηθεί πως η επίδρασή της σε κύτταρα και ιστούς είναι ειδική (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.3 Ανοτροποποιητικές επιδράσεις στη λειτουργία των αστροκυττάρων.

Έχει αναφερθεί πως τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα προάγουν τη νευροφλεγμονή και την ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η κουρκουμίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση των αστροκυττάρων, καταστέλλοντας την έκκριση της IL-6, MMP-9 και την έκφραση MCP-1. Το επίπεδο της IL-6 αυξάνεται σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές και εμφανίζει επίσης κρίσιμη παθολογία στη ΣΚΠ. Επιπλέον, ο σχηματισμός TNF-α και IL-6 από αστροκύτταρα προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ο οποίος κανονικά περιορίζει την είσοδο των λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ. Η κουρκουμίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η προσταγλανδίνη E2 (PGE₂), NO και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-6, IL-1β και TNF-α σε μικρογλοιακές κυτταρικές σειρές. Η κουρκουμίνη επίσης εξασθενεί τις εκφράσεις του iNOS και του COX-2 και εμποδίζει την ενεργοποίηση του NF-κB. Έχει αναφερθεί ότι η έκκριση MMP-9 ενισχύει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιταχύνει τη διήθηση των λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ και προκαλεί νευρωνική βλάβη και αποδόμηση της μυελίνης κατά τη διάρκεια της ΣΚΠ. Η κουρκουμίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα της ζελατινάσης Β (MMP-9), που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα. Τα αντιδραστικά αστροκύτταρα είναι MCP-1 παράγωγα κύτταρα που προκαλούν φλεγμονή, προσελκύοντας κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η κουρκουμίνη καταστέλλει σημαντικά την έκφραση του MCP-1 με μείωση φωσφορυλίωσης. Η καταστολή των αστροκυττάρων από την κουρκουμίνη, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ικανότητα στρατολόγησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.4 Αναστολή κυτταροκινών και άλλων σχετικών παραγόντων μεταγραφής.

Η κουρκουμίνη μπορεί να αναστείλει την έκφραση των χημειοκινών και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μέσω της καταστολής της οδού σηματοδότησης NF-κB. Αποτρέπει τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ρυθμίζοντας την έκφραση και τον υποκυτταρικό εντοπισμό του πρωτεϊνών ZO-1, που σχετίζονται με τη στενή σύνδεση, καταργώντας τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου και αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση του MLC. Η μετανάστευση των κυττάρων Th17 μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διεγείρει τη φλεγμονή του ΚΝΣ, μέσω της κινητοποίησης των λεμφοκυττάρων. Η επαγόμενη από την IL-17 ενεργοποίηση χημειοκινών όπως οι CXCL8/IL-8, CXCL1, CXCL2 και οι υποδοχείς CXCR1 και CXCR2 εμπλέκονται στη δημιουργία

μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ΣΚΠ σε ζωικά μοντέλα. Το CXCL8 είναι εξέχον μέλος της ομάδας CXC, η οποία ενεργοποιεί τη μετανάστευση λευκοκυττάρων και επίσης διεγείρει τα ουδετερόφιλα μέσω υποδοχέων χημειοκίνης, CXCR1 και CXCR2. Η κουρκουμίνη μείωσε την έκφραση των CXCL1 και CXCL2 ρυθμίζοντας τη μείωση της ενεργοποίησης του NF-κB, καθυστερώντας την οδό μεταγωγής σήματος CXCR1 και CXCR2 (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.5 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και στρες του ενδοπλασματικού δικτύου.

Η θεραπεία με κουρκουμίνη διαμόρφωσε τη σηματοδότηση της φωσφορυλικής ενδοπλασματικής κινάσης (UPR), μιας διατηρημένης κυτταρικής απόκρισης στο στρες που σχετίζεται με το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, στην οποία περιλαμβάνεται η κινάση του ενδοπλασματικού δικτύου (PERK), μιαδιαμεμβρανική πρωτεϊνική κινάση RNA του ενδοπλασματικού δικτύου. Αυτή, κατά τη συσσώρευση μη σωστά διαμορφωμένων πρωτεϊνών στον αυλό ER, προκαλεί αυτοφωσφορυλίωση της κυτταροπλασματικής της περιοχής με δραστηριότητα κινάσης. Η κουρκουμίνη επίσης φωσφορυλιώνει την κινάση ινοσιτόλης που απαιτεί το ένζυμο 1 (IRE1α), οδηγώντας σε εναλλακτική συγκόλληση της πρωτεΐνης δέσμευσης X-box (XBP-1) για την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα υπό στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Έτσι, η κουρκουμίνη βρέθηκε να επάγει την έκφραση των γονιδίων UPR (ATF6, CHOP και XBP-1) σε ανενεργά T κύτταρα. Επιπλέον, αύξησε σαφώς την έκφραση του προ-αποπτωτικού μορίου C/EBP ομόλογης πρωτεΐνης (CHOP) σε CD4+ T κύτταρα που διεγείρονται από φυτοαιμασυγκολλητινίνη (PHA). Αυτά τα δεδομένα συνιστούν την έκφραση CHOP που προκαλείται από κουρκουμίνη στα ενεργοποιημένα T κύτταρα, η οποία είναι ο κύριος παράγοντας για την εξισορρόπηση της αντι- ή προ-αποπτωτικής επίδρασης της κουρκουμίνης (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

5.6 Εκφυλισμός άξονα

Η εκφύλιση του άξονα του νευρώνα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα διαφόρων διαταραχών που σχετίζονται με το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης και της σκλήρυνσης κατά πλάκα. Ο προστατευτικός ρόλος της κουρκουμίνης έναντι της εκφύλισης του άξονα έχει

διερευνηθεί σε διαλυτούς παράγοντες απελευθέρωσης μικρογλοίας που διεγείρονται από LPS. Η μικρογλοιακή σηματοδότηση MyD88/p38 MAPK και παραγωγή NO, παρατηρήθηκε σε τοπική εκφύλιση άξονα καθώς και φωσφορυλίωση JNK σε ενδοαξονική εκφύλιση. Η κουρκουμίνη βρέθηκε να προστατεύει τον εκφυλισμό του άξονα αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση του JNK και την απελευθέρωση του NO. Ο υποκείμενος μηχανισμός για την αναστολή της εκφύλισης με τη μεσολάβηση του NO είναι υπό διερεύνηση. Αυτό υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο της κουρκουμίνης για τον άξονα του νευρώνα στην ΣΚΠ και σε άλλες σχετικές φλεγμονώδεις νόσους (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί διάφορες θεραπείες για την σκλήρυνση κατά πλάκας από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Ιατρικό Οργανισμό (ΕΙΟ). Αυτές οι θεραπείες χαρακτηρίζονται από υψηλό κόστος και τοξικότητα στις νευρολογικές διαταραχές. Ως εκ τούτου, οι φυσικά απομονωμένες ενώσεις έχουν τη δυνατότητα να ξεπεράσουν αυτά τα όρια. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την κουρκουμίνη ως δυναμικό υποψήφιο για τη θεραπεία νευρολογικών διαταραχών, ωστόσο υπάρχουν στοιχεία που αμφισβητούν την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία και την πρόληψη διαφόρων φλεγμονών διαταραχών. Παρεμποδίζεται από τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, τον μηχανισμό δράσης, τη χημική σταθερότητα και απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό, την απέκκριση και την τοξικολογία. Η γλυκουρονιδίωση ή η θείωση μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την ταχεία απομάκρυνση με αμελητέα βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών. Ωστόσο, η ελεύθερη κουρκουμίνη μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι σχετικά σταθερή στους λιπώδεις ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη, η χορήγηση κουρκουμίνης (1-4 g) δεν βελτίωσε τις γνωστικές λειτουργίες αλλά αύξησε στο πλάσμα τα επίπεδα της βιταμίνης E και του β-αμυλοειδούς σε ασθενείς με ΣΚΠ. Αυτό σημαίνει ότι η κουρκουμίνη διαλύει τις πρωτεΐνες β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Επιπλέον, έχει αναφερθεί διαφορική επίδραση της κουρκουμίνης έναντι της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου. Ως εκ τούτου, η λεπτομερής μελέτη είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του θεραπευτικού δείκτη και την αποτελεσματική δόση της κουρκουμίνης για τη θεραπεία της ΣΚΠ. Επίσης, θεωρείται ότι 465 mg theracurmin™ εκ των οποίων 30 mg

κουρκουμίνης, βελτίωσαν τις γνωστικές λειτουργίες και τις προβληματικές πρωτεΐνες αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Για την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας της κουρκουμίνης, διαφορετικά σκευάσματα κουρκουμίνης όπως Biomorcurcumin, Cavacurcumin, Theracurcumin και Curcubrain έχουν καθιερωθεί για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της σταθερότητάς της. Εκτός από την αποθάρρυνση των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών, είναι πολύ νωρίς για να ειπωθεί ότι υπάρχει έλλειψη αποτελεσματικότητας σχετικά με την κουρκουμίνη σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ μελετών σε ανθρώπους και ζώα, λόγω γενετικής σύνθεσης, διατροφής, ανοσολογικής ικανότητας, επίδρασης φαρμάκων όσον αφορά τη βιοδιαθεσιμότητα και το μεταβολισμό. Είναι αλήθεια ότι τα συμπληρώματα δεν ρυθμίζονται από την Ομοσπονδιακή Υπηρεσία Φαρμάκων (FDA), επομένως δεν εξετάζονται διεξοδικά σε σύγκριση με τα διαθέσιμα φάρμακα στην αγορά (Catanzaro et al., 2018, Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία σχετικά με το θεραπευτικό δυναμικό της κουρκουμίνης in vitro και in vivo, ωστόσο απαιτούνται μεγάλης κλίμακας μελέτες σε ανθρώπους για να υποστηρίξουν τη σύσταση της κουρκουμίνης για τη θεραπεία της ΣΚΠ. Επιπλέον, υποκείμενος μηχανισμός για νευροπροστατευτική δράση της κουρκουμίνης είναι επειγόντως απαραίτητη για την ανάπτυξη θεραπευτικών φαρμάκων με βάση την κουρκουμίνη στο εγγύς μέλλον για τη θεραπεία των αυτοάνοσων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Catanzaro et al., 2018, Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.1 Βελτίωση θεραπευτικής ικανότητας κουρκουμίνης.

Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί πολλοί περιορισμοί για τη θεραπευτική χρήση της κουρκουμίνης όπως οι μειωμένες φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές ιδιότητές της, η χημική αστάθεια και αποτελεσματικότητά της σε διαφορετικά μοντέλα ασθενειών in vitro και in vivo, το τοξικό προφίλ της υπό ορισμένες πειραματικές συνθήκες και η πολύ πρόσφατη πρόταση ότι η κουρκουμίνη μπορεί να αποτελεί μέρος μιας σειράς μορίων αναγνωρισμένων για την ανάμειξή τους σε βιολογικές δοκιμασίες που ονομάζονται ενώσεις παρεμβολής (PAINS). Η χρήση διαφορετικών σκευασμάτων, οι αλλαγές στον τρόπο χορήγησης, η ανάπτυξη συστημάτων χορήγησης βασισμένων στη νανοτεχνολογία, βοήθησαν να ξεπεραστούν τα κρίσιμα φαρμακευτικά ζητήματα που συνδέονται με τη φαρμακοκινητική

της κουρκουμίνης ώστε να βελτιωθεί η θεραπευτική αποτελεσματικότητά της και να δοθούν νέες ελπίδες για μια κλινική εφαρμογή αυτής της φυσικής ένωσης (Catanzaro et al., 2018, Makuch et al., 2021).

6.2 Συστήματα παροχής κουρκουμίνης.

Μελέτες έχουν αποδείξει την κακή απορρόφηση και τον γρήγορο μεταβολισμό της κουρκουμίνης. Η εξάλειψη της κουρκουμίνης είναι ένας σημαντικός λόγος για την κακή βιοδιαθεσιμότητά της. Μία από τις σημαντικότερες στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητάς της, είναι τα ανοσοενισχυτικά, τα οποία μπορούν να εμποδίσουν μεταβολικές οδούς της κουρκουμίνης. Τα νανοσωματίδια, τα λιποσώματα, τα μικκύλια και τα σύμπλοκα φωσφολιπιδίων είναι κάποια άλλα πολλά υποσχόμενα νέα σκευάσματα, τα οποία φαίνεται να παρέχουν μεγαλύτερη κυκλοφορία, καλύτερη διαπερατότητα και αντοχή στις μεταβολικές διεργασίες (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.3 Αύξηση απορρόφησης και δράσης κουρκουμίνης.

Η πιπερίνη (20 mg/kg) είναι ένας γνωστός αναστολέας της ηπατικής και εντερικής γλυκουρονιδίωσης, που μπορεί να συνδυαστεί με κουρκουμίνη και να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσής της στον ορό για ένα σύντομο χρονικό διάστημα. Ο χρόνος έως το μέγιστο επίπεδο αυξάνεται σημαντικά και επίσης η αποβολή, ο χρόνος ημίσειας ζωής και η κάθαρση της κουρκουμίνης μειώνονται σημαντικά, με αποτέλεσμα την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα. Μερικοί άλλοι παράγοντες, όπως η quercetin και genistein, έχουν δείξει μια συνεργιστική δράση όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με κουρκουμίνη. Παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός πολυπόδων, καθώς και μέγεθος, από την αρχική τιμή, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, ο συνδυασμός κουρκουμίνης και genistein ανέστειλε πλήρως τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που προκαλείται από μεμονωμένα φυτοφάρμακα ή ένα μείγμα φυτοφαρμάκων και το ανασταλτικό αποτέλεσμα ήταν ισχυρότερο από τις μεμονωμένες επιδράσεις καθενός από αυτά. Η επίδραση των eugenol και terpineol έχει αναφερθεί πως ενισχύει την απορρόφηση της κουρκουμίνης του δέρματος έτσι ώστε να ενισχυθούν τα επίπεδά της (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.4 Νανοσωματίδια

Η νανοκουρκουμίνη αναστέλλει επίσης την ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κάππα ελαφριάς αλυσίδας ενισχυτή των ενεργοποιημένων Β κυττάρων (NF-κΒ) και μειώνει τα επίπεδα της σταθερής κατάστασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες και το TNF-R.61. Στερεά νανοσωματίδια λιπιδίων φορτωμένα με κουρκουμινοειδή, μειώνουν σημαντικά την ευαισθησία στο φως και το οξυγόνο (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.5 Λιποσώματα, μικκύλια και σύμπλοκα φωσφολιπιδίων

Τα λιποσώματα είναι εξαιρετικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων επειδή μπορούν να μεταφέρουν τόσο υδρόφιλα όσο και υδρόφοβα μόρια. Η λιποσωμική κουρκουμίνη αναστέλλει την ανάπτυξη του παγκρεατικού καρκινώματος και επίσης παρουσιάζει αντιαγγειογενετικές επιδράσεις. Επιπλέον, προκαλείται και ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητάς της. (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

Τα μικκύλια και τα σύμπλοκα φωσφολιπιδίων μπορούν να βελτιώσουν τη γαστρεντερική απορρόφηση των φυσικών φαρμάκων, παρέχοντας υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα και χαμηλότερη κινητική αποβολή, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

Σκευάσματα του συμπλέγματος φωσφολιπιδίων όπως η σιλυμαρίνη και η δολικόλη έχουν βρεθεί ότι παρουσιάζουν βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Το σύμπλεγμα κουρκουμίνης-φωσφολιπιδίων έδειξε μέγιστο επίπεδο κουρκουμίνης στο πλάσμα (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.6 Μικρογαλάκτωμα/μικροενθυλάκωση

Οι μικροδομές οδηγούν σε υψηλή διαλυτική ικανότητα των φαρμάκων μαζί με ελεύθερη και γρήγορη διάχυση που σε συνδυασμό με τη λιπόφιλη φύση τους, επιτρέπουν μεγάλες δυνατότητες παροχής λιπόφιλων ενώσεων όπως η κουρκουμίνη. Αυτές, όχι μόνο διασχίζουν

τις λιπόφιλες κυτταρικές μεμβράνες αλλά απορροφώνται και μέσω του δέρματος. Τέλος, έχουν τη δυνατότητα να διατηρούν τα επίπεδα του φαρμάκου μετά από υποδόρια χορήγηση (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

6.7 Εμφυτεύσιμη κουρκουμίνη

Τα πολυμερή εμφυτεύσιμα συστήματα χορήγησης φαρμάκων παρουσιάζουν μεγάλες δυνατότητες συστηματικής χορήγησης διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων. Αυτά τα εμφυτεύματα, με ομοιογενή παγίδευση φαρμάκων σε πολυμερική μήτρα, επιτυγχάνουν σταθερή τοπική δράση σε συνδυασμό με πλήρη βιοδιαθεσιμότητα στη συστηματική κυκλοφορία απελευθερώνοντας αργά το ενθυλακωμένο φάρμακο στο σημείο εμφύτευσης. Έτσι μπορούν να παρέχουν απελευθέρωση φαρμάκων που κυμαίνεται από μήνες έως χρόνια, γεγονός που βελτιώνει τη πρόοδο των ασθενών, ειδικά για ενώσεις με κακή βιοδιαθεσιμότητα και ταχύ μεταβολισμό, όπως η κουρκουμίνη. Το σύστημα χορήγησης πολυμερών εμφυτευμάτων όχι μόνο παρείχε υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις κουρκουμίνης, αλλά επέτρεψε επίσης τη συστηματική χορήγησή της. Αυτά τα εμφυτεύματα βρέθηκαν να παρέχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κουρκουμίνης στους ιστούς του πλάσματος, του ήπατος και του εγκεφάλου σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγησή της. Επιπλέον, η παροχή κουρκουμίνης με αυτόν τον τρόπο, βρέθηκε να αναστέλλει τα πρόσθετα DNA ιστού, δείχνοντας τη βιολογική αποτελεσματικότητα της συστημικής χορήγησης (Qureshi, et al., 2018, Ghanaatian et al., 2018).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. (Updated 2022 Apr 9). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
2. AskMayoExpert. Multiple sclerosis. Mayo Clinic; 2020.
3. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS) (Updated 2021 Oct 14). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
4. Society for Neuroscience. The Neuron. (<https://www.brainfacts.org/brain-anatomy-and-function/anatomy/2012/the-neuron>)
5. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "neuron". Encyclopedia Britannica, 31 Aug. 2022, <https://www.britannica.com/science/neuron>.
6. Oh, Jiwon, Vidal-Jordana, Angela, Montalban, Xavier. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*: December 2018 - Volume 31 - Issue 6 - p 752-759 doi: 10.1097/WCO.0000000000000622
7. Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell journal*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
8. Multiple sclerosis - Symptoms - NHS (www.nhs.uk)
9. Ward, M., & Goldman, M. D. (2022). Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(4), 988-1005.
10. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
11. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2211. PMID: 33620411.
12. Ömerhoca, S., Akkaş, S. Y., & İçen, N. K. (2018). Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro psikiyatri arsivi*, 55(Suppl 1), S1–S9. <https://doi.org/10.29399/npa.23418>

13. Hauser, S. L., & Cree, B. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*, 133(12), 1380–1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
14. DeLuca, J., Chiaravalloti, N. D., & Sandroff, B. M. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 16(6), 319-332.
15. Yuandani , Jantan I, Rohani AS and Sumantri IB (2021) Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review. *Front. Pharmacol.* 12:643119. doi: 10.3389/fphar.2021.643119
16. Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M., & Lanni, C. (2018). Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(11), 2778. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
17. Makuch, S., Więcek, K., & Woźniak, M. (2021). The immunomodulatory and anti-inflammatory effect of curcumin on immune cell populations, cytokines, and in vivo models of rheumatoid arthritis. *Pharmaceuticals*, 14(4), 309.
18. Qureshi M, Al-Suhaimi EA, Wahid F, Shehzad O, Shehzad A. Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2018 Feb;39(2):207-214. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29079885. TOBMEPOΣ
19. Ghanaatian, N, Lashgari, NA, Abdolghaffari, AH, et al. Curcumin as a therapeutic candidate for multiple sclerosis: Molecular mechanisms and targets. *J Cell Physiol.* 2018; 234: 12237– 12248. <https://doi.org/10.1002/jcp.27965>
20. Marisa Wexler, Possible Causes and Risk Factors of Multiple Sclerosis, *Multiple Sclerosis News Today*, Last updated April 22, 2022
21. Nourbakhsh, B., & Mowry, E. M. (2019). Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3), 596-610.
22. Briggs, F. B., Justin, C. Y., Davis, M. F., Jiangyang, J., Fu, S., Parrotta, E., ...& Ontaneda, D. (2019). Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 11-16.