

Erkenntnisse in der Pathophysiologie Multipler Sklerose und die Entwicklung neuer Therapien



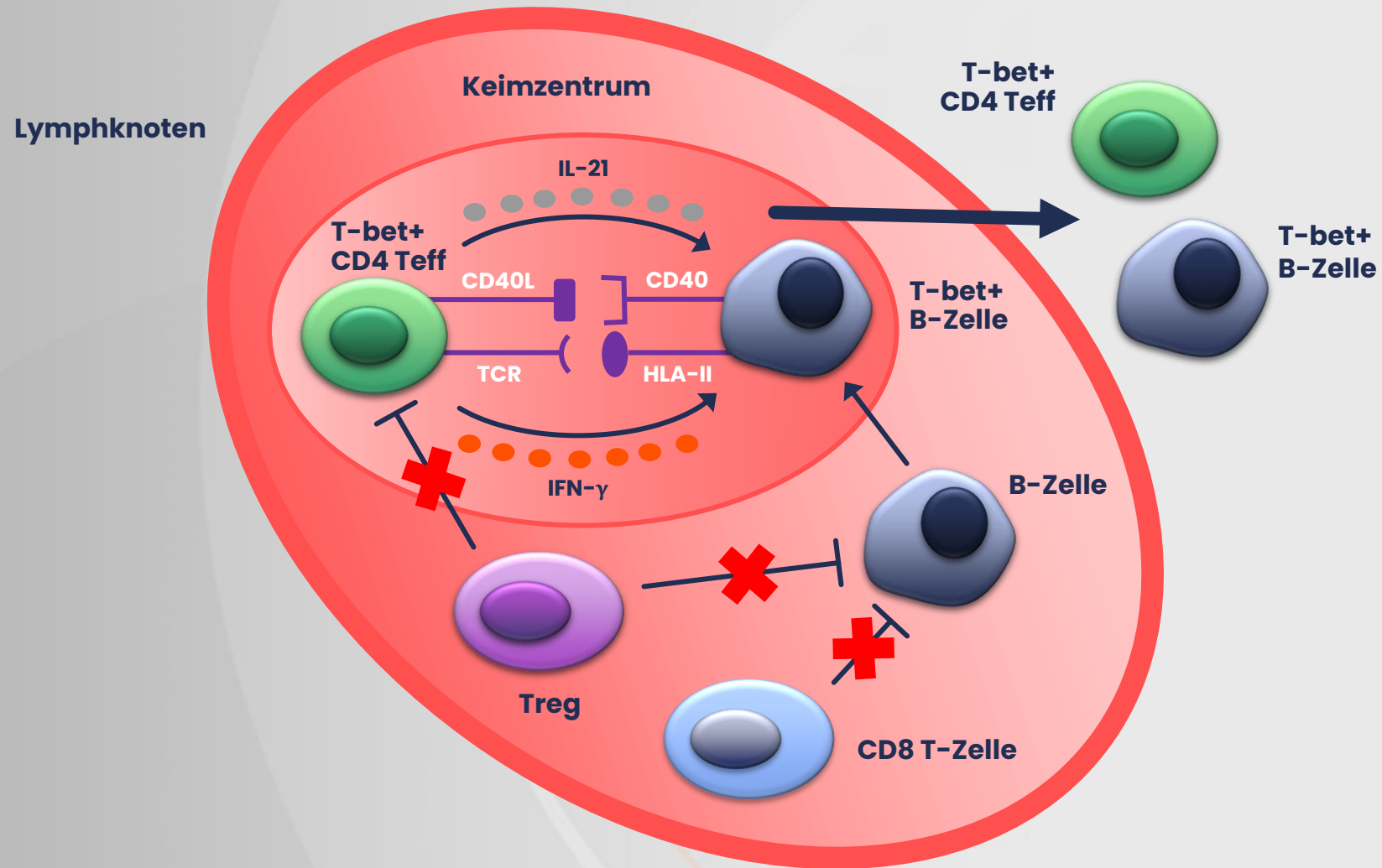
Prof. Tobias Derfuss
Abteilung für Neurologie
Universitätsspital Basel
Schweiz

Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

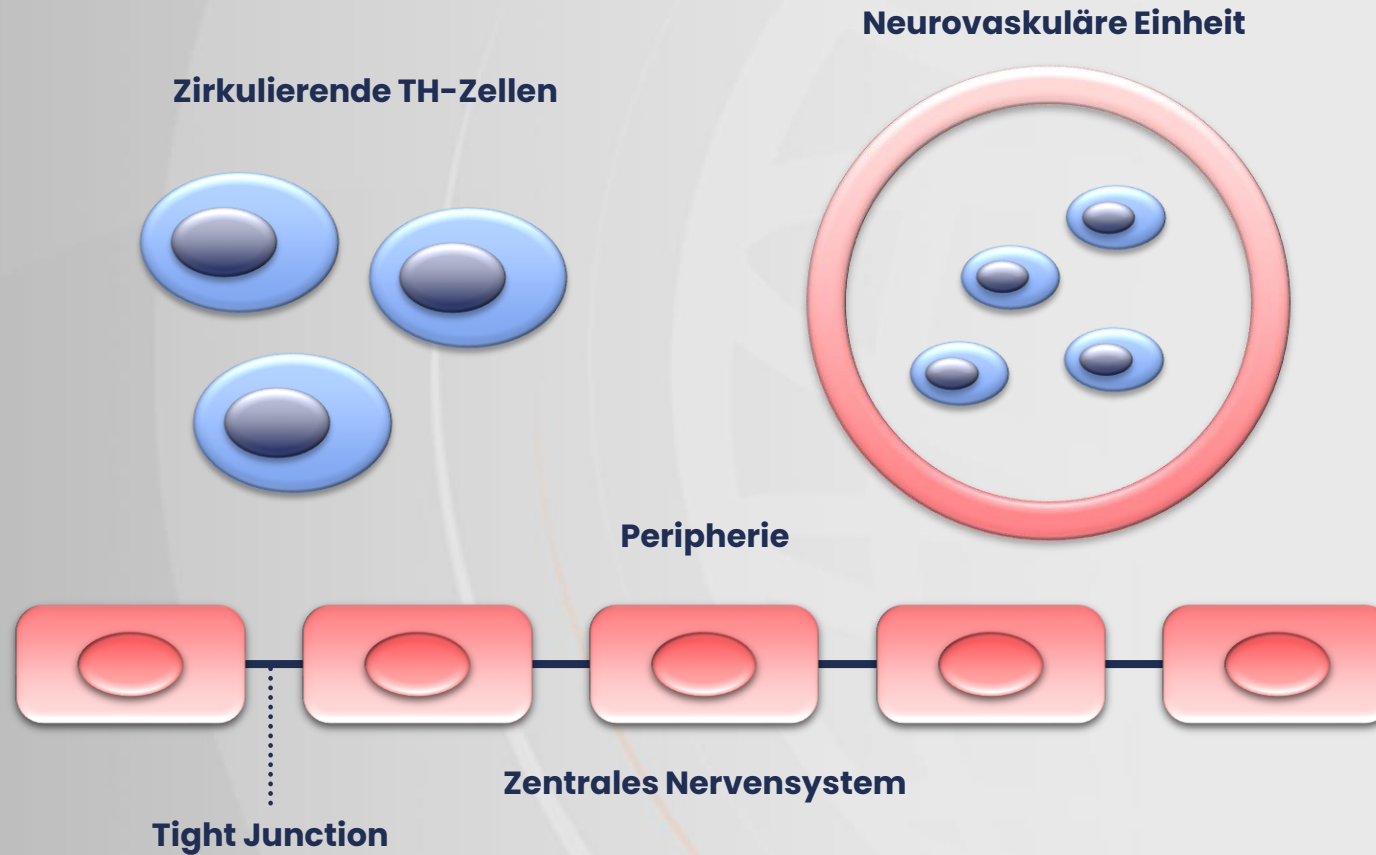
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von genehmigten Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Genehmigungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health und touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- und touchIME-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Die Rolle der Immunzellen in der Pathogenese der Multiplen Sklerose

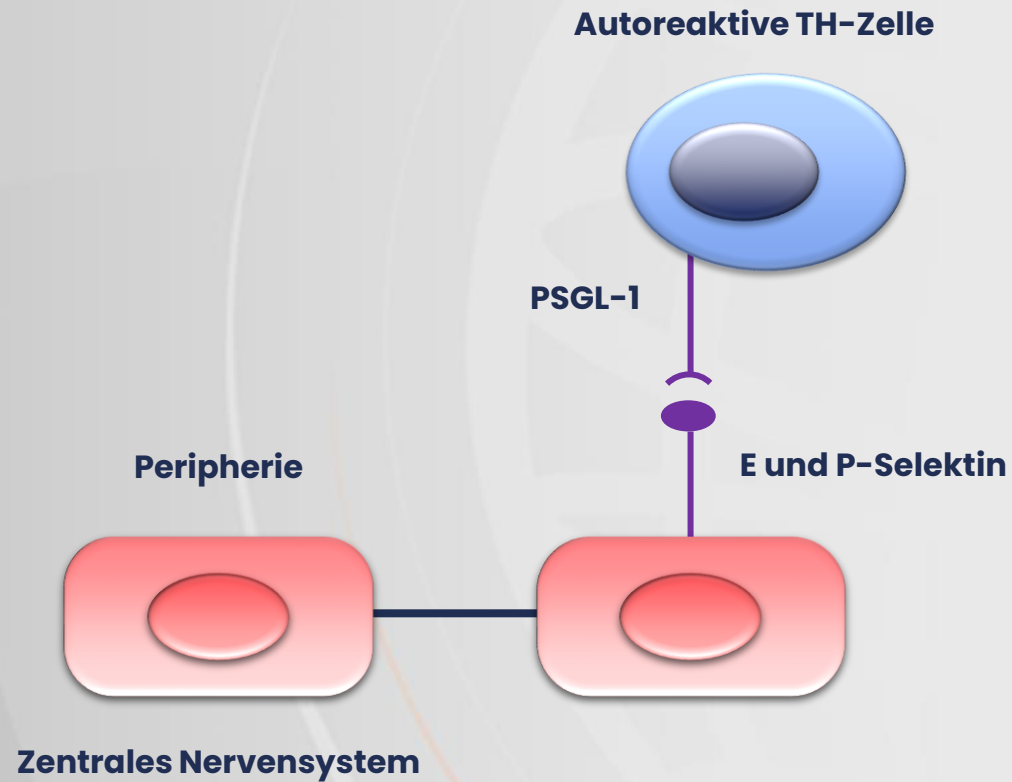
Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: B- und T-Zellen



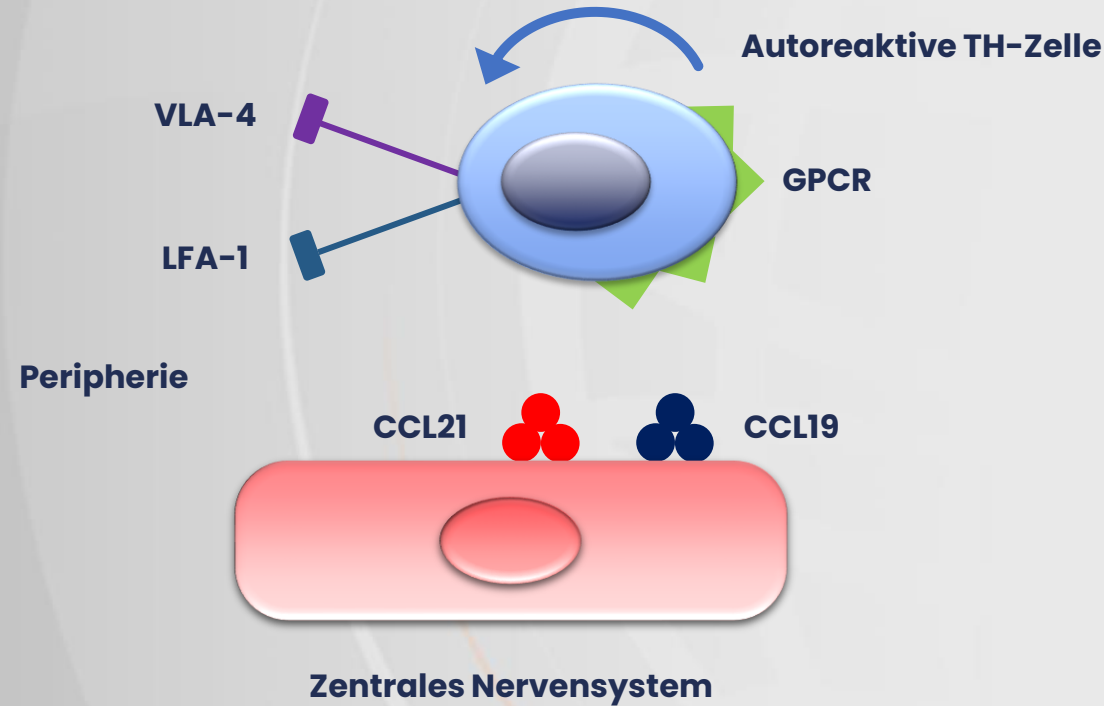
Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Störung der Blut-Hirn-Schranke



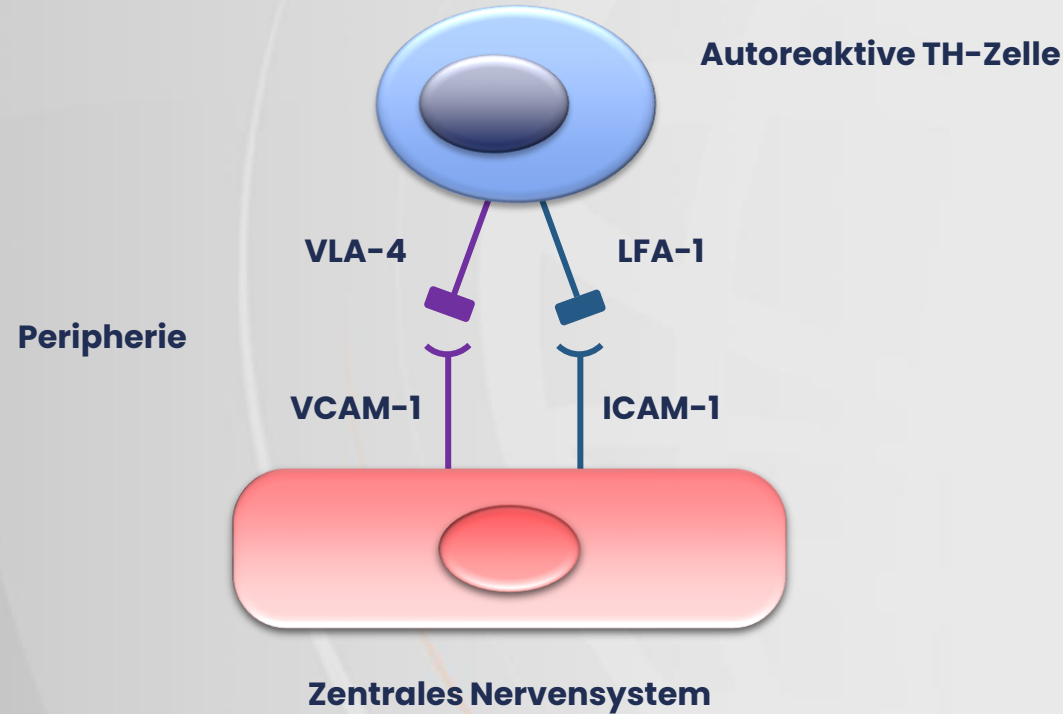
Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Störung der Blut-Hirn-Schranke – Tethering



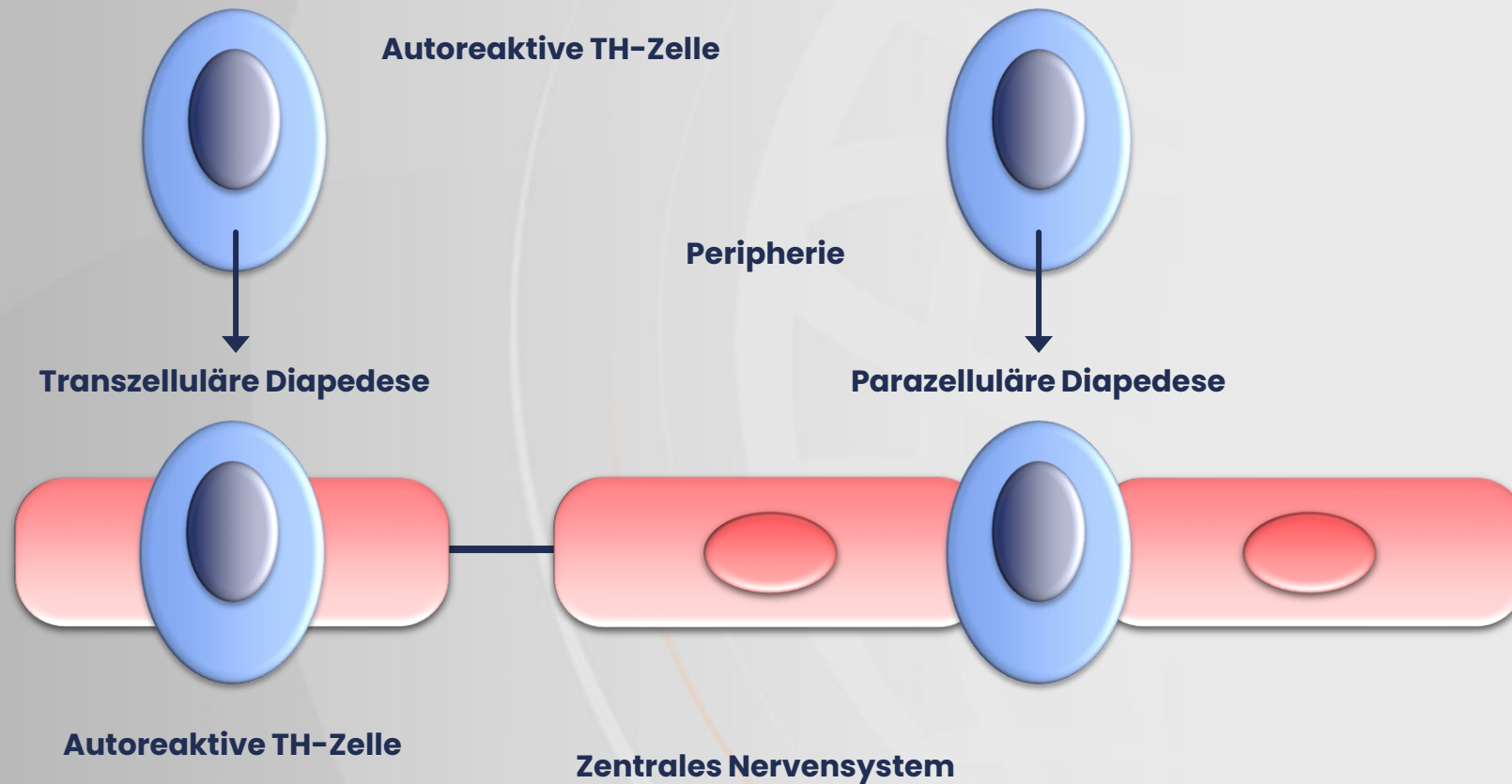
Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Störung der Blut-Hirn-Schranke – Rolling



Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Störung der Blut-Hirn-Schranke – Adhäsion



Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Störung der Blut-Hirn-Schranke – Überquerung

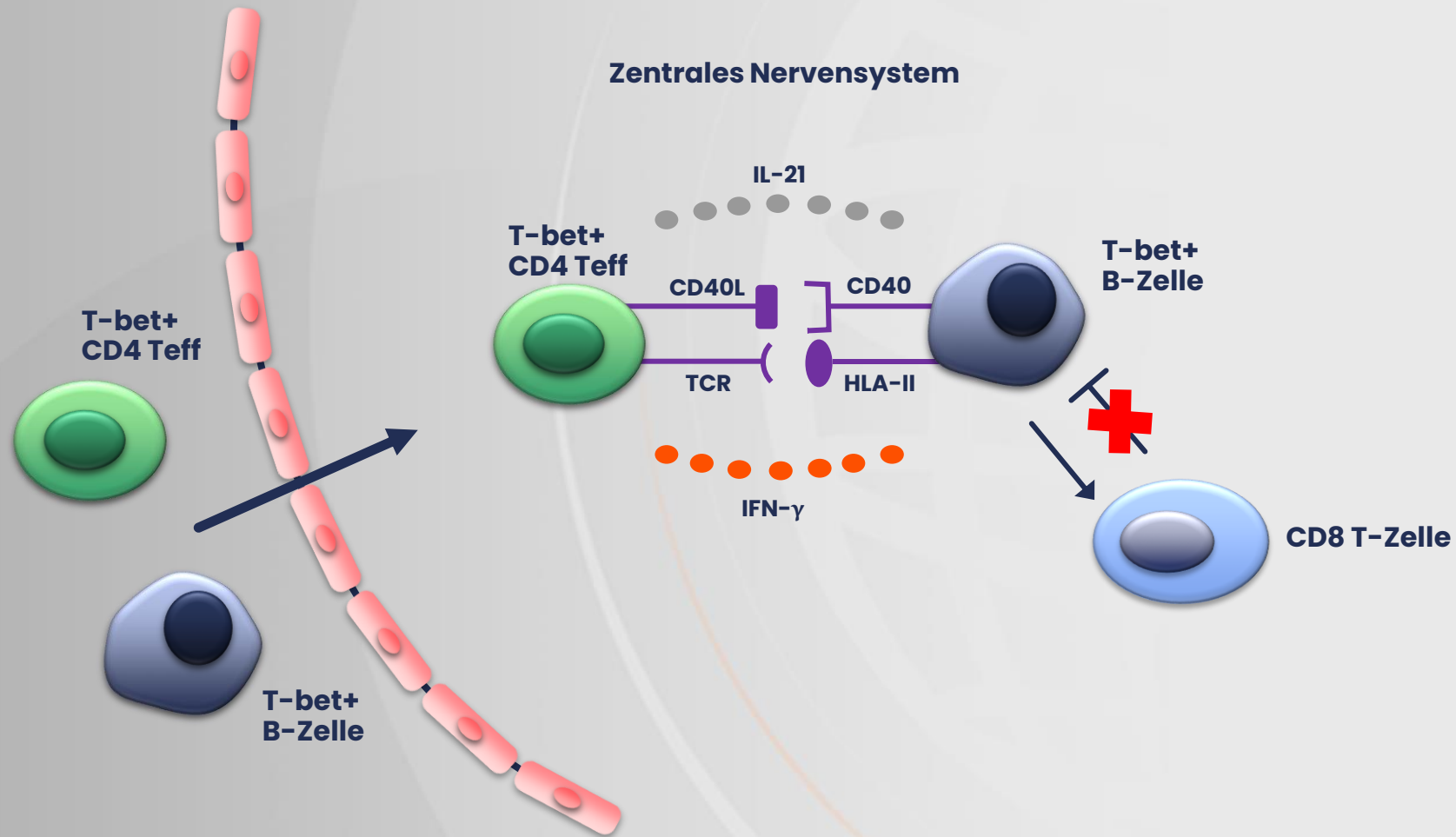


Wichtige pathogene Schritte bei Multipler Sklerose: Eine Rolle für mikrovaskuläre Endothelzellen im Gehirn?

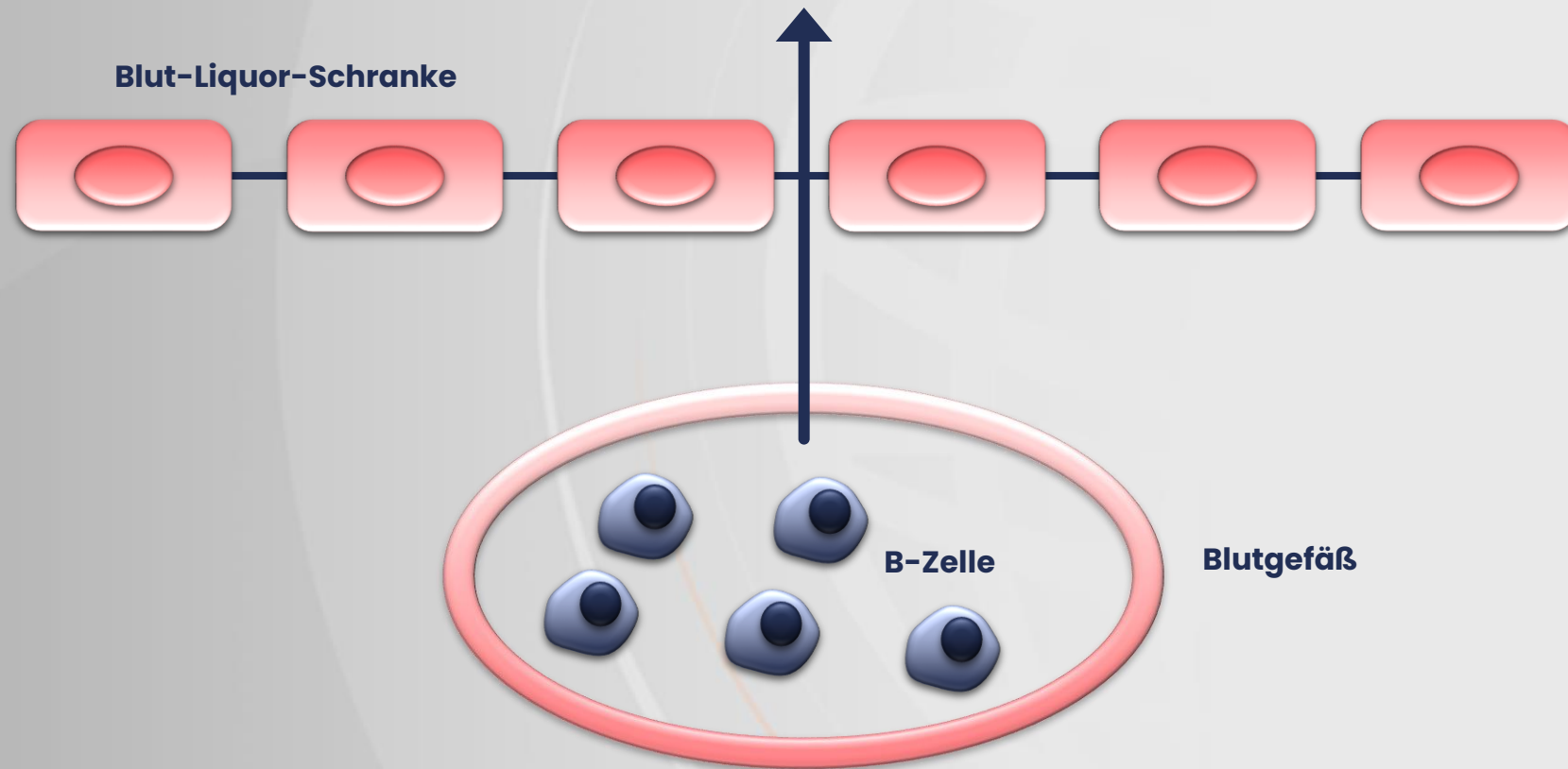
Ein *In-vitro-Modell* der Blut-Hirn-Schranke mit Zellen von MS-Patienten zeigte eine beeinträchtigte Integrität der Verbindungsstellen, Barriereigenschaften und Effluxpumpenaktivität

Außerdem wiesen die Zellen des Modells einen entzündlichen Phänotyp mit einer erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen und Immunzellinteraktionen auf

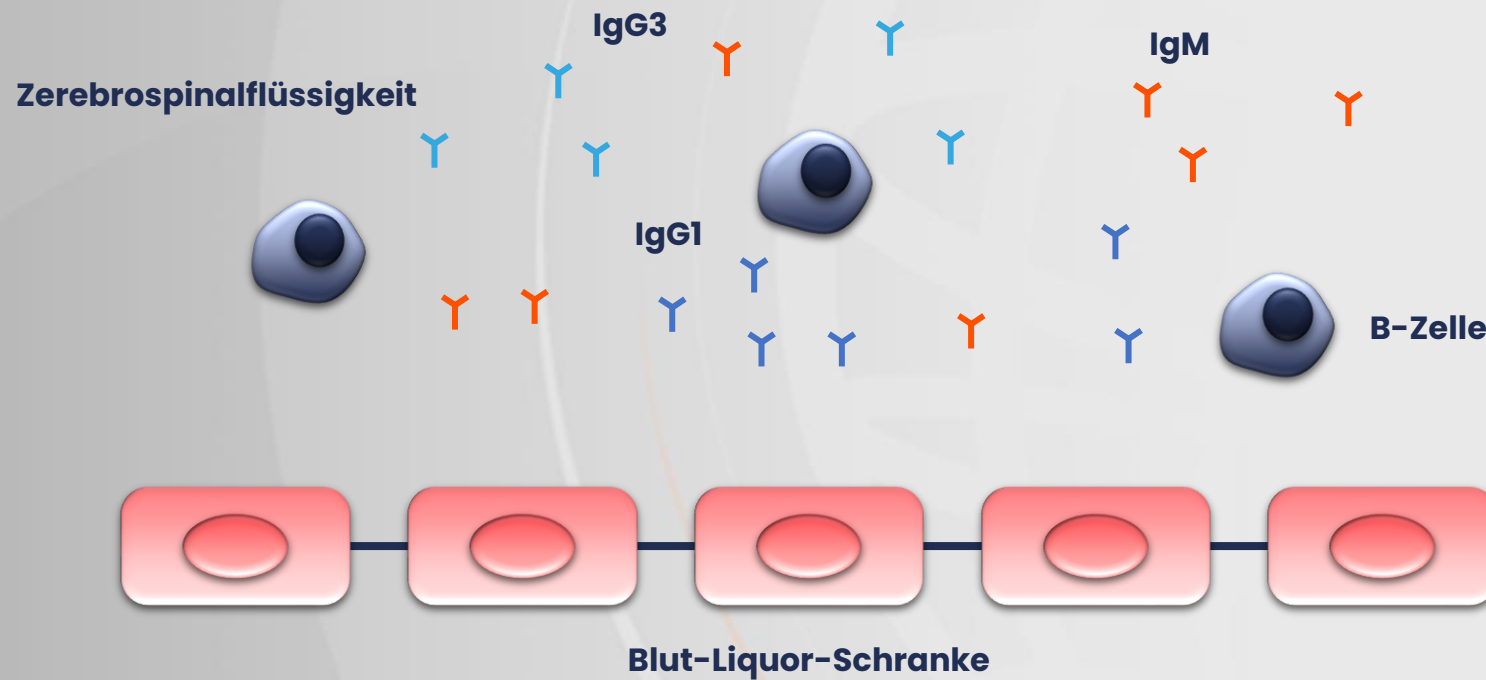
Wichtige pathogene Schritte bei Multipler Sklerose: Infiltration des zentralen Nervensystems



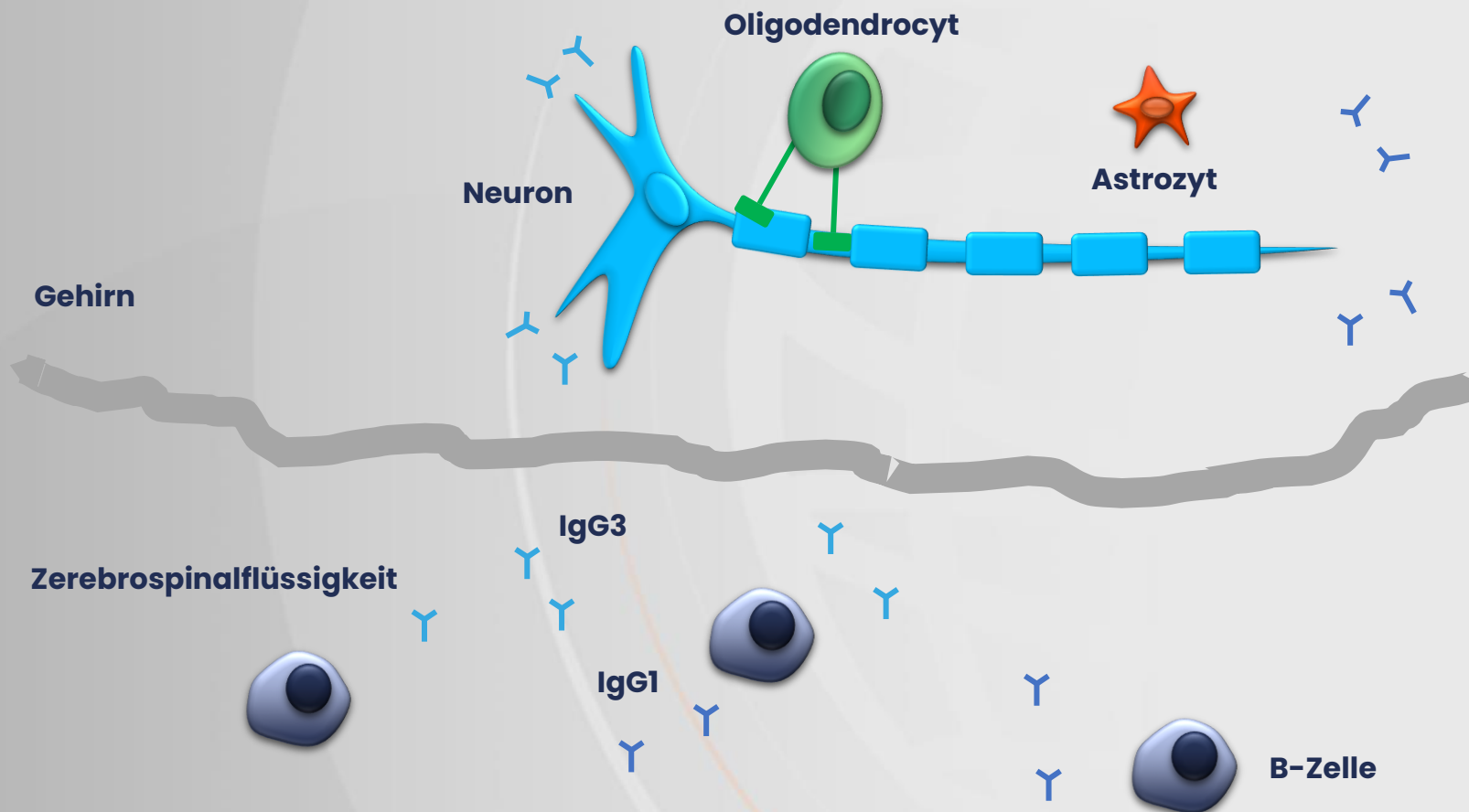
Antikörper-vermittelte Multiple Sklerose: Migration durch die Blut-Hirn-Schranke



Antikörper-vermittelte Multiple Sklerose: Die Produktion von Antikörpern

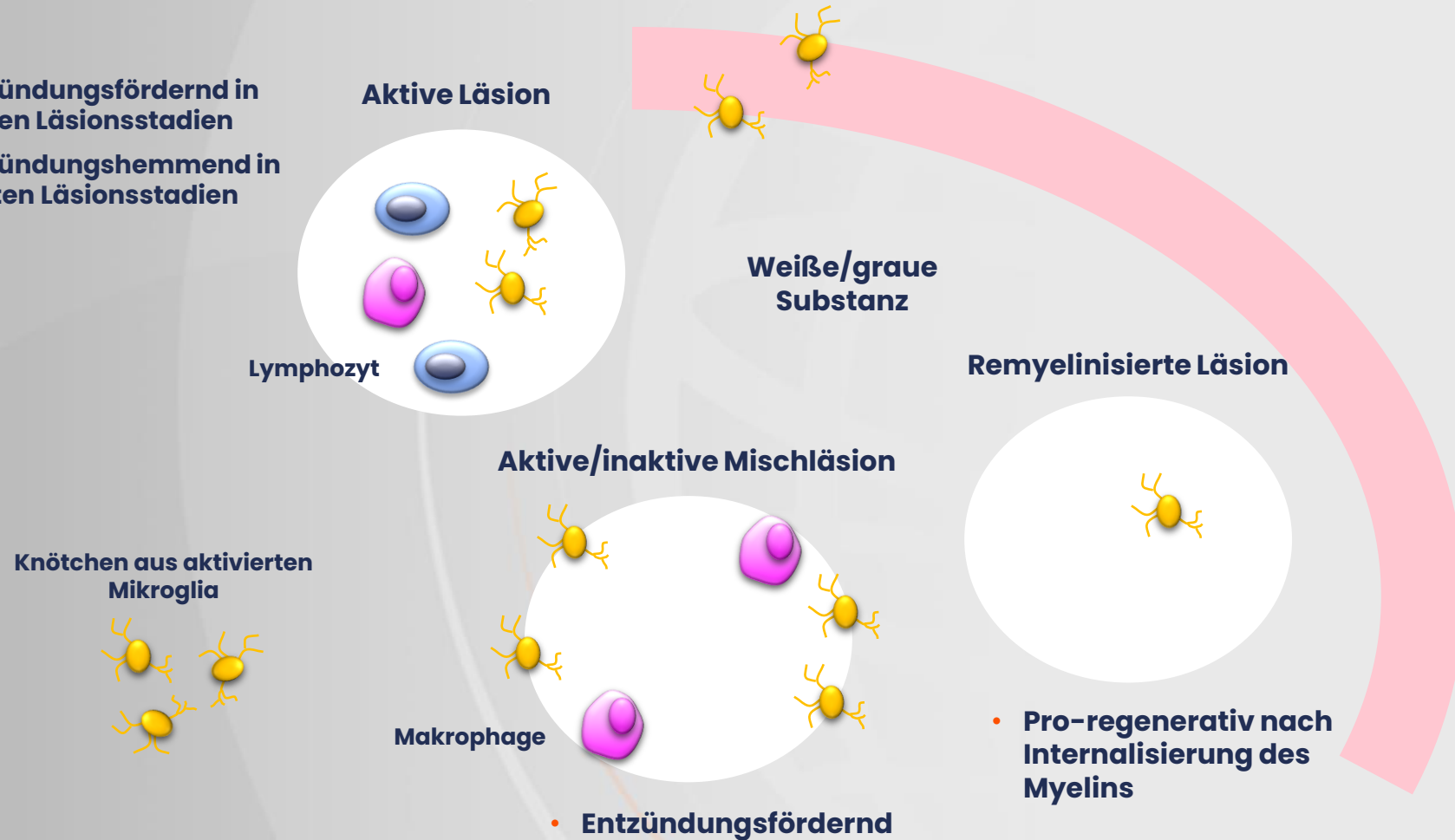


Antikörper-vermittelte Multiple Sklerose

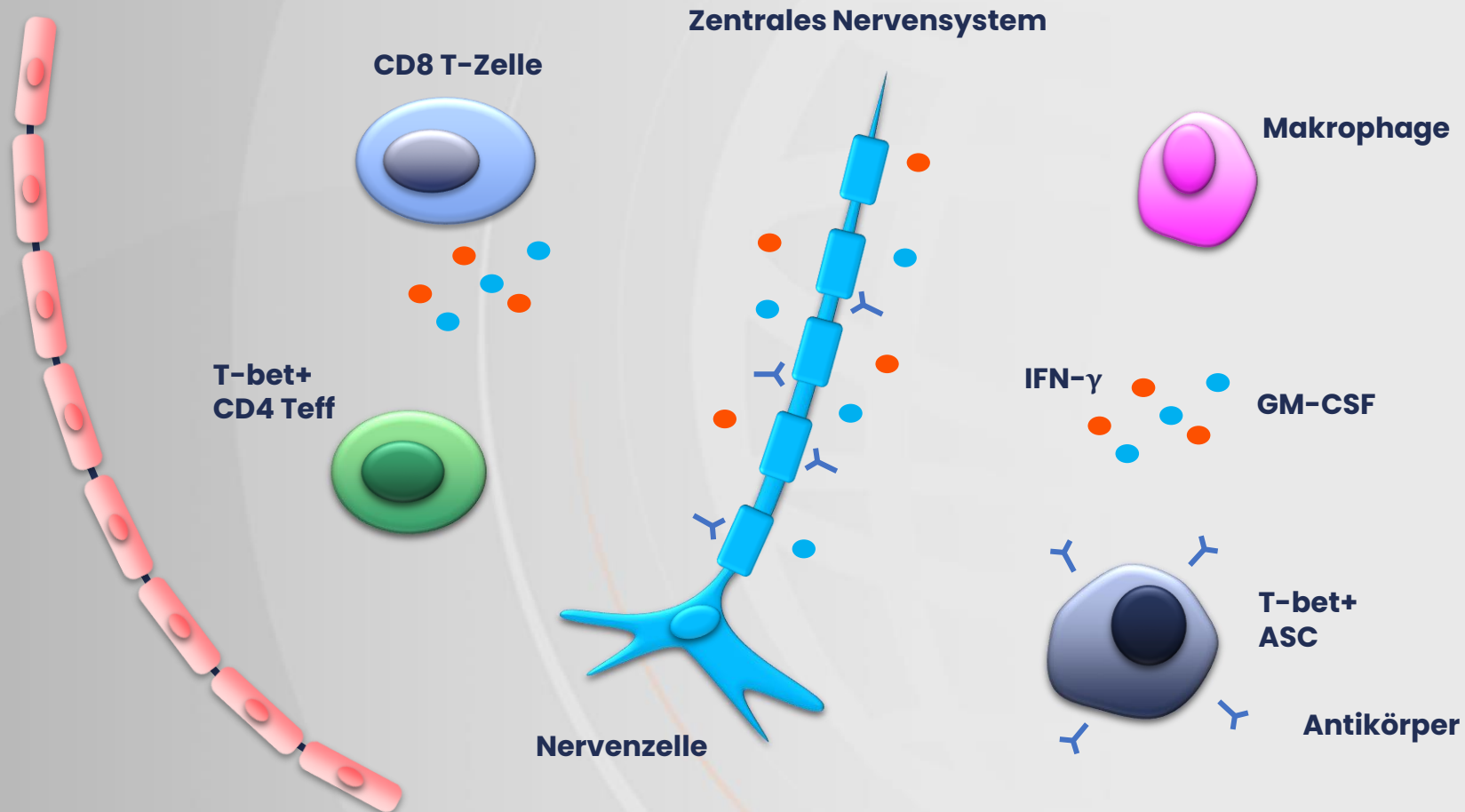


Die Rolle der Mikroglia in der Pathologie der Multiplen Sklerose

- Entzündungsfördernd in frühen Läsionsstadien
- Entzündungshemmend in späten Läsionsstadien



Die wichtigsten pathogenen Schritte bei Multipler Sklerose: Produktion von entzündlichen Zytokinen und Antikörpern



Schlussfolgerungen



Periphere B-Zellen können Tolerance-Checkpoints entkommen, um T-Zellen zu aktivieren/reaktivieren und die Blut-ZNS-Schranken zu durchbrechen¹



Die Störung der BHS gilt als wesentlicher Schritt bei der Einleitung und Aufrechterhaltung des Immunangriffs gegen das ZNS²



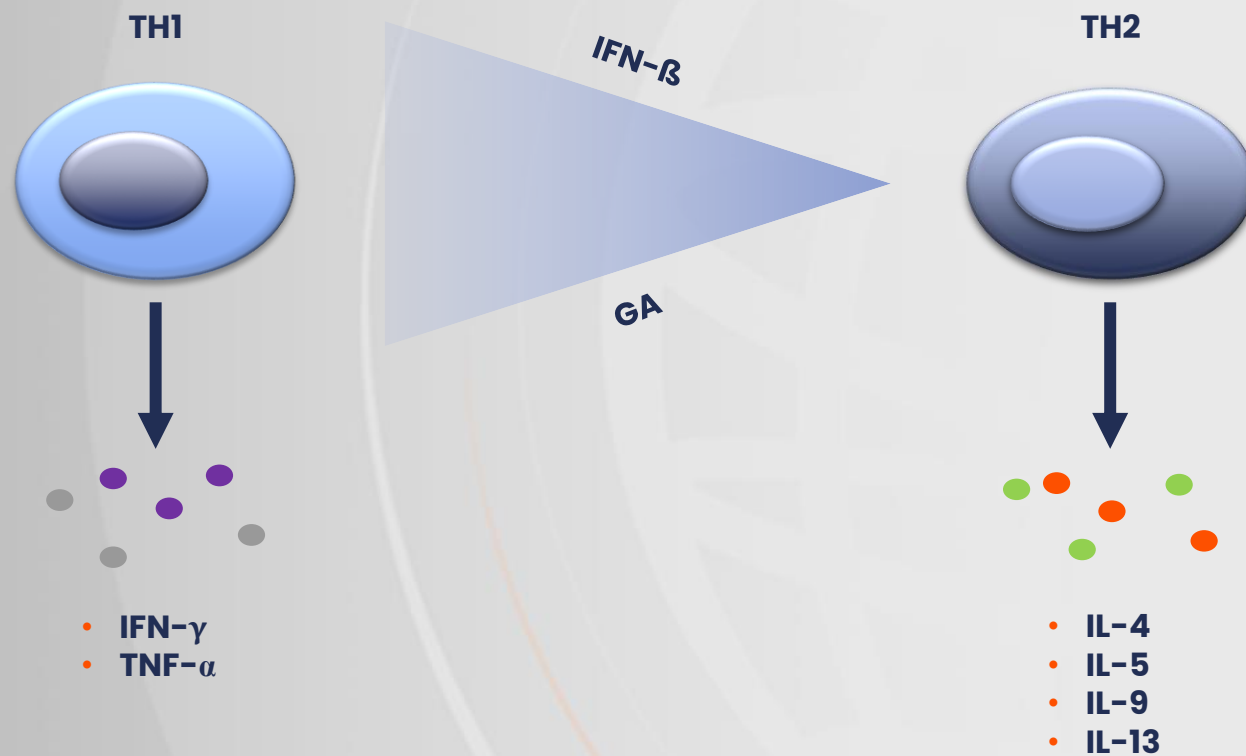
Mikroglia sind in allen Stadien der Läsionsbildung präsent und treiben die Entzündung voran, spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der Remyelinisierung und bei der Begrenzung von Entzündungsreaktionen³



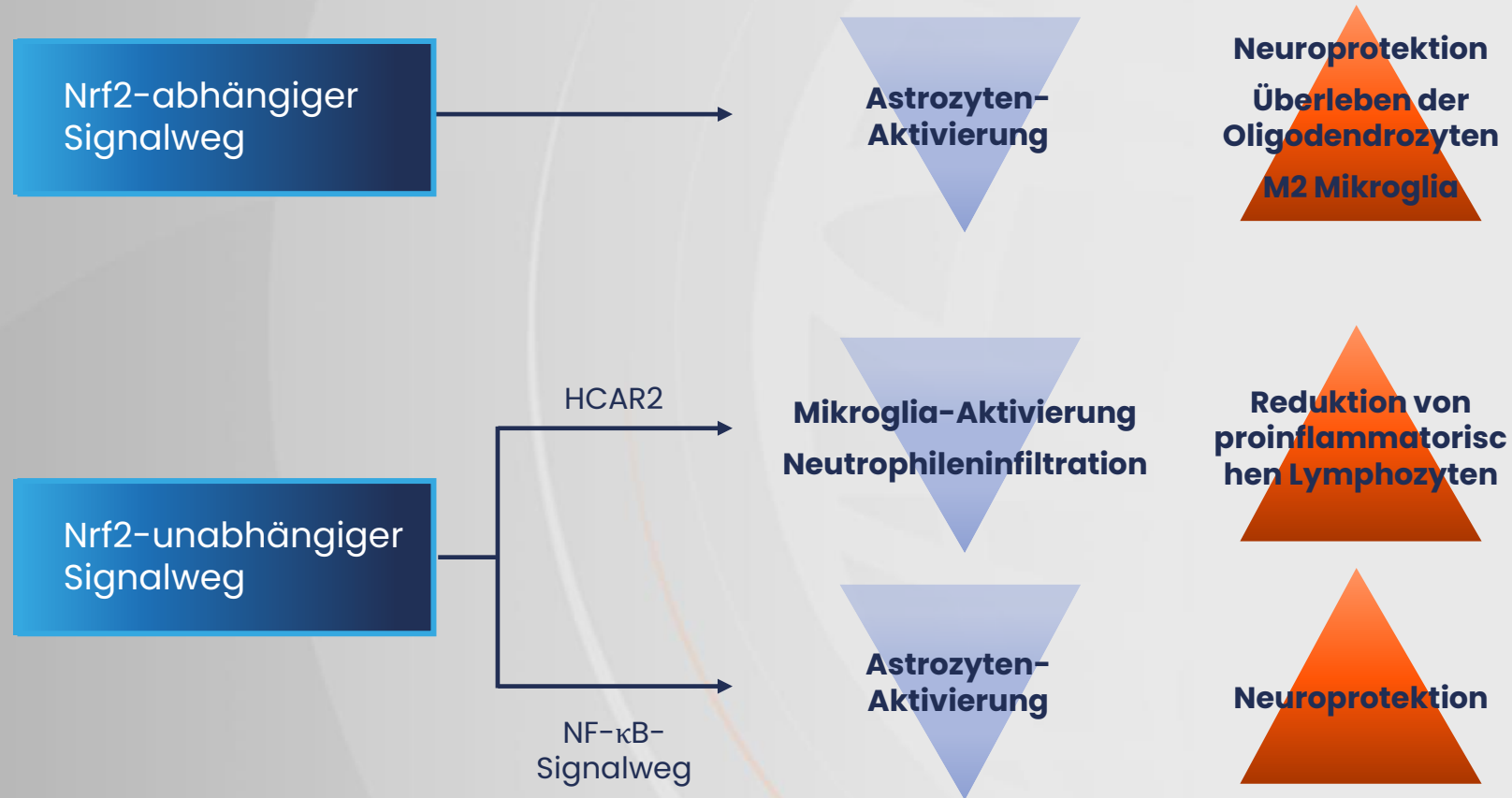
Antikörper üben primäre und pathogene Wirkungen bei der Entwicklung von Multipler Sklerose aus⁴

Pathogene Mechanismen als therapeutische Ziele

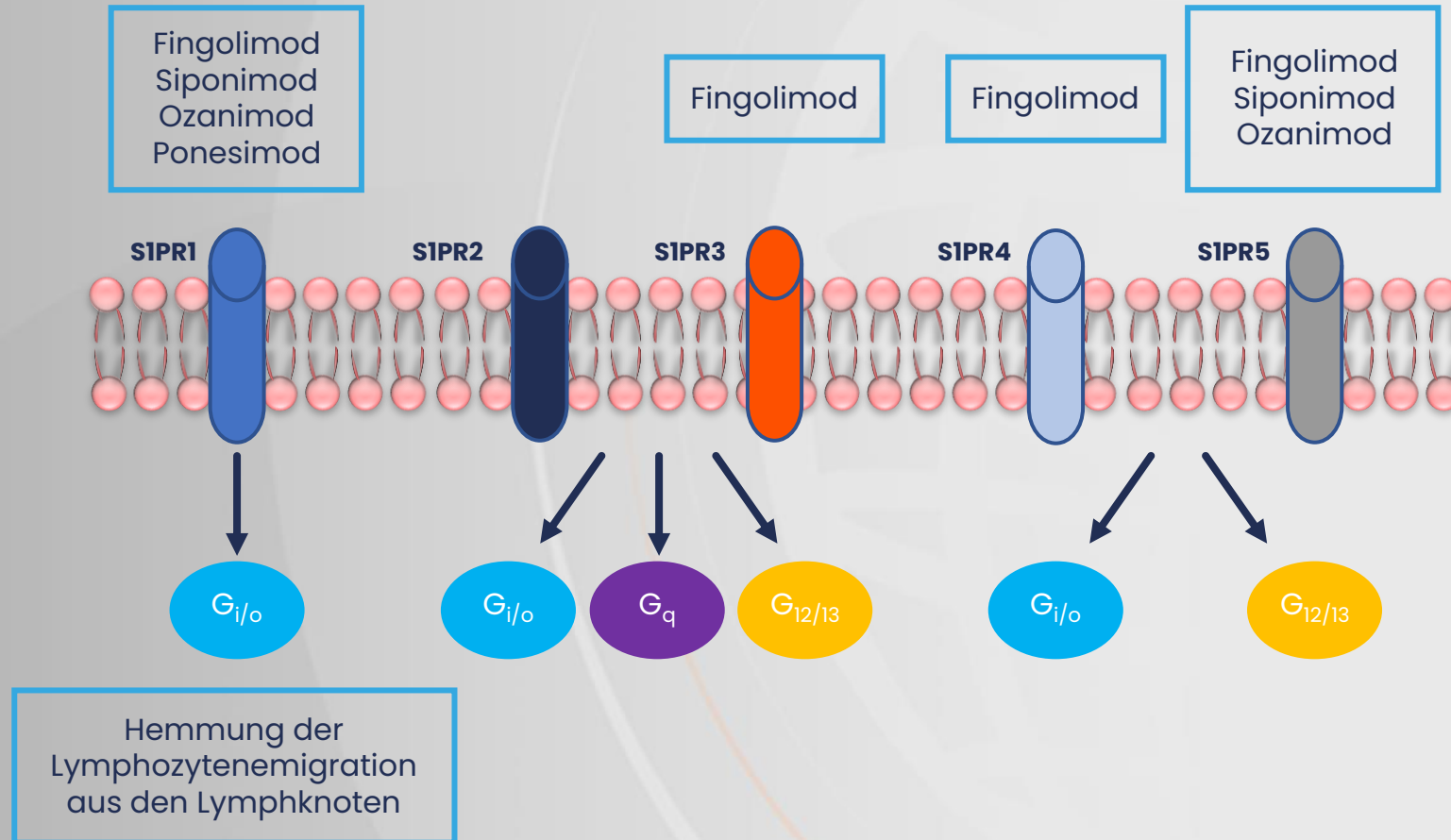
Modulatoren von Entzündungsmediatoren: IFN- β und Glatirameracetat



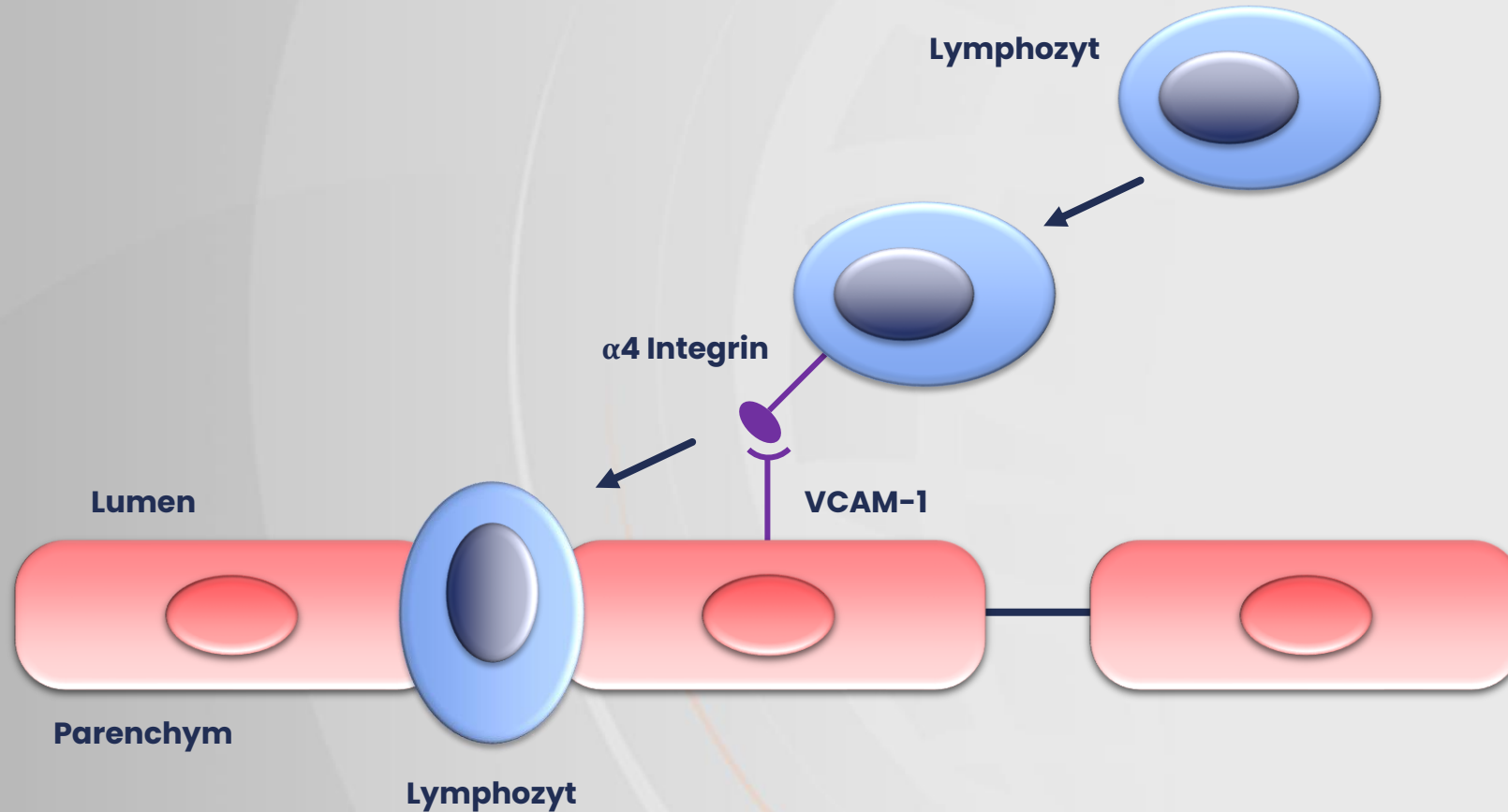
Modulatoren von Entzündungsmediatoren: Dimethylfumarat



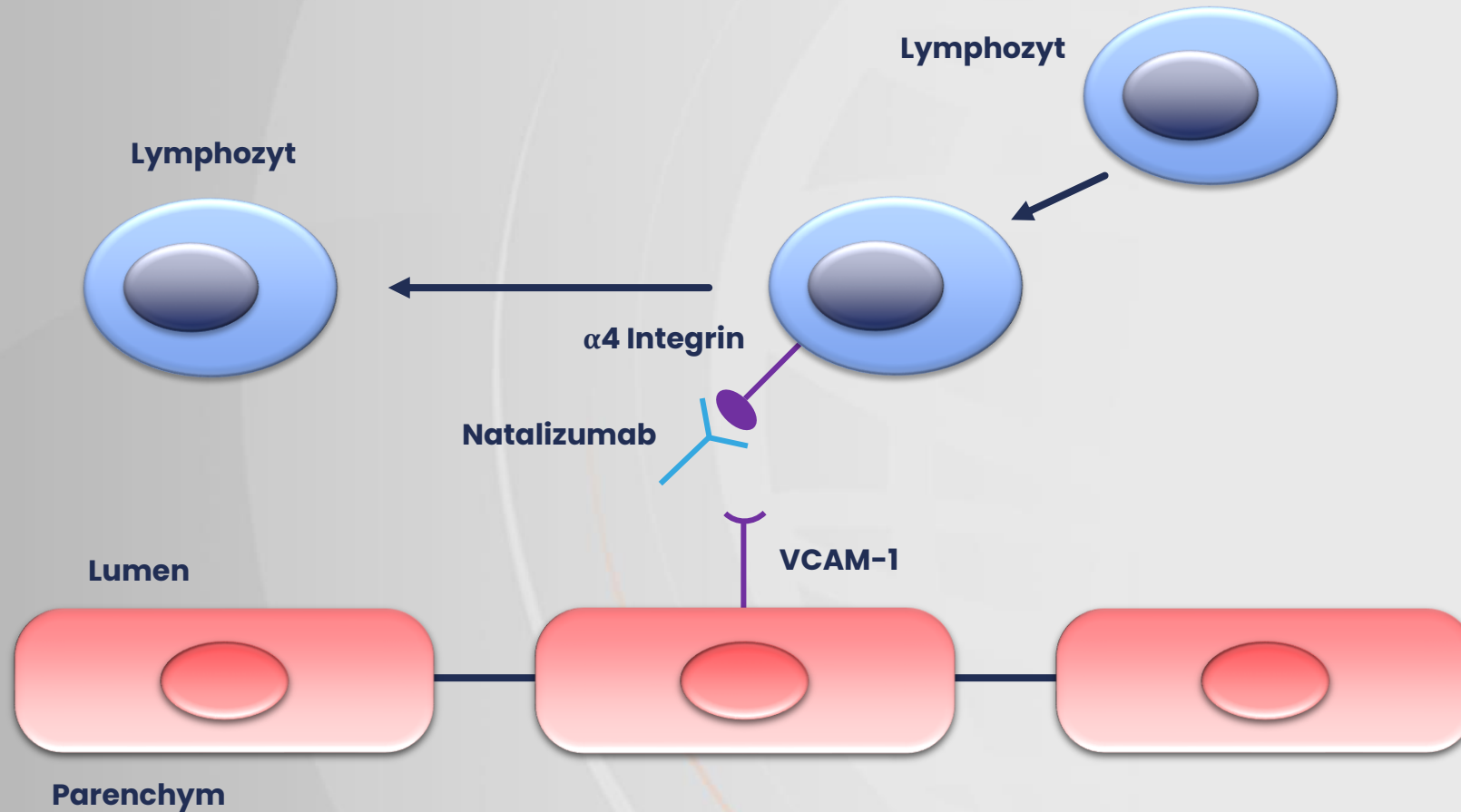
Hemmstoffe für die Immunzellenmigration: S1P-Rezeptor-Modulatoren



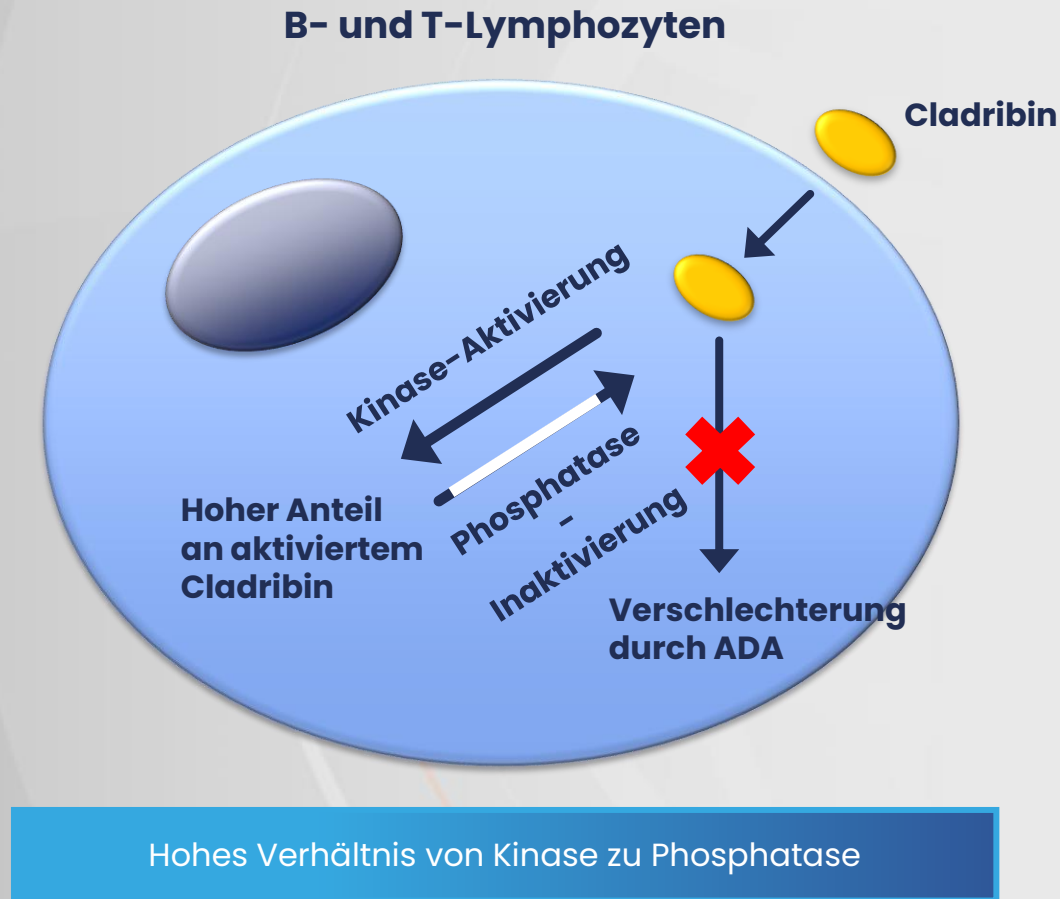
Hemmstoffe für die Immunzellenmigration: Natalizumab



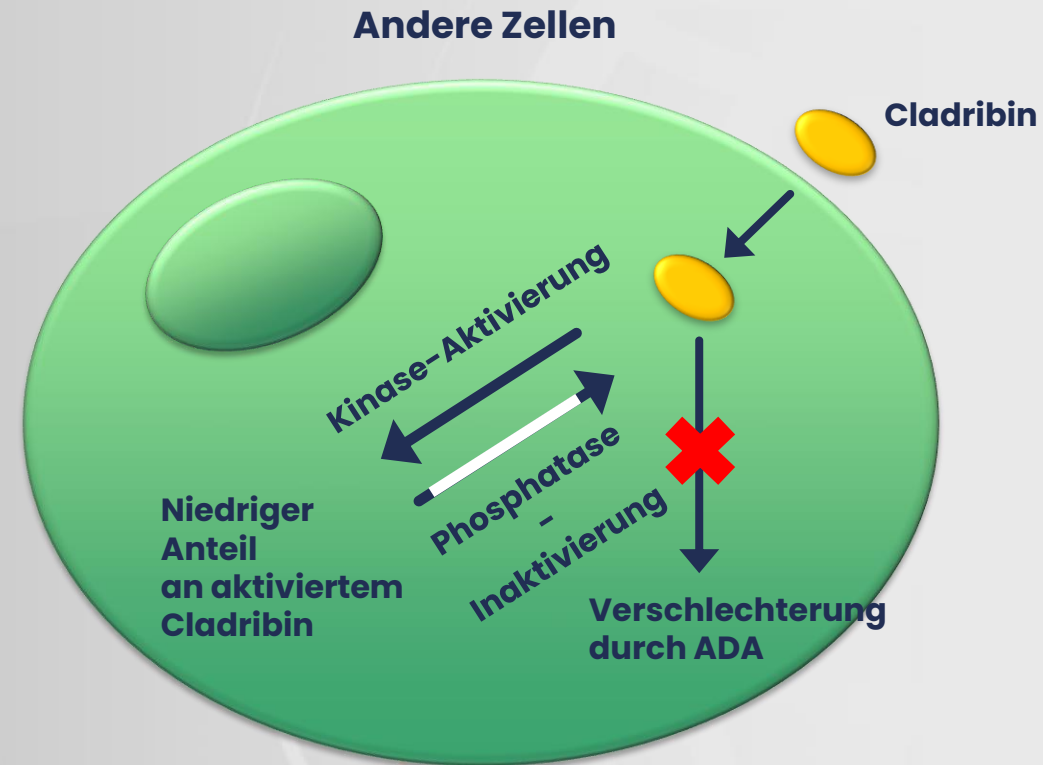
Hemmstoffe für die Immunzellenmigration: Natalizumab



Zell-depletierende-/Induktionstherapien: Cladribin

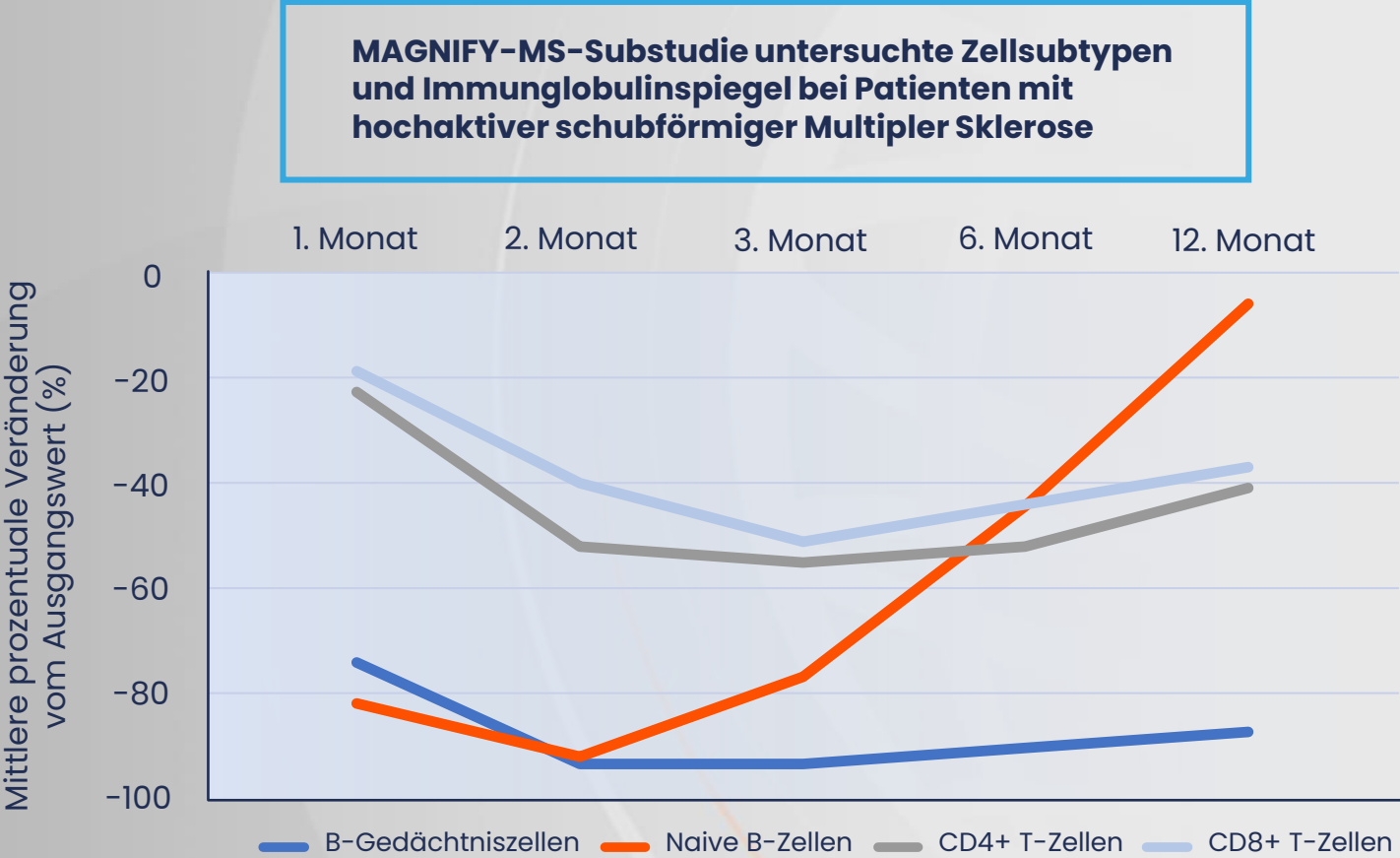


Zell-depletierende-/Induktionstherapien: Cladribin

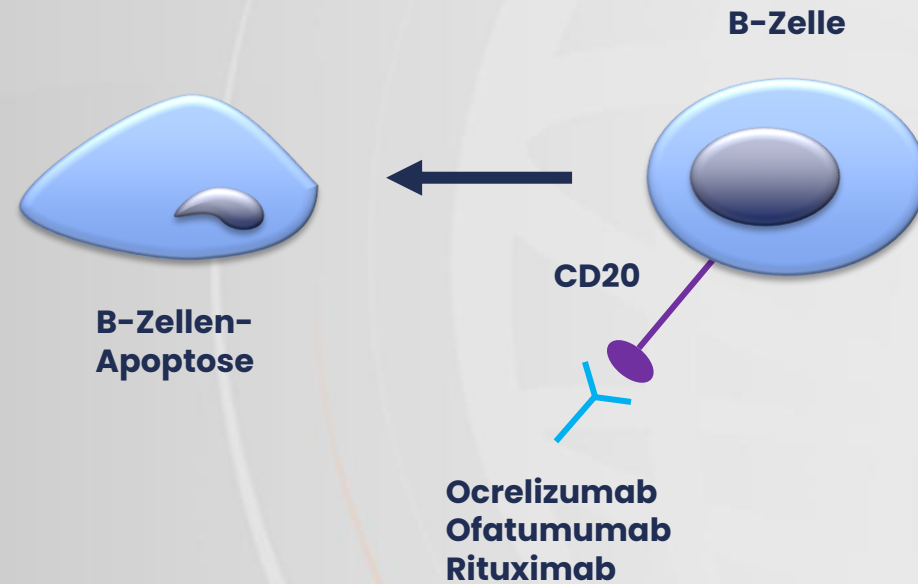


Niedriges Verhältnis von Kinase zu Phosphatase

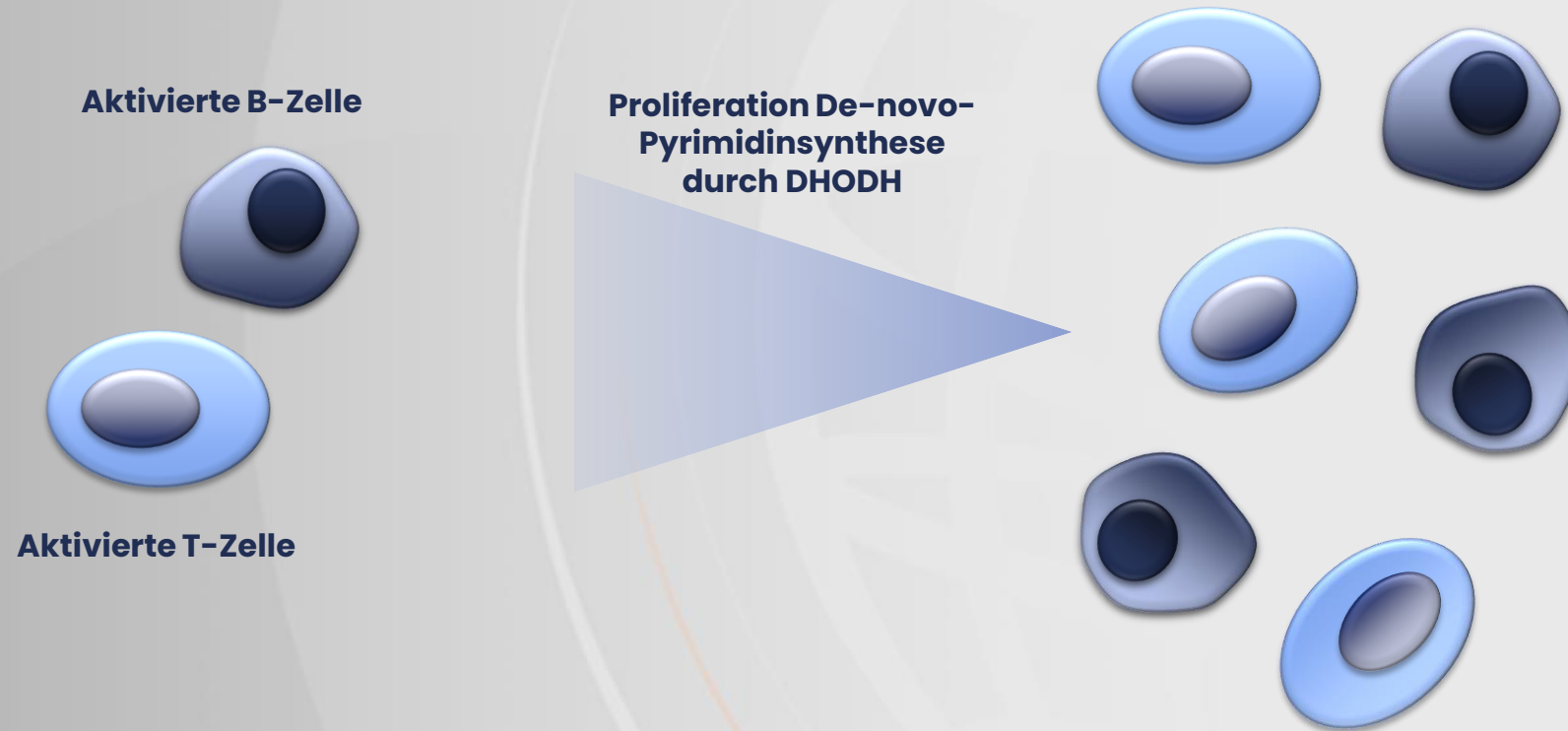
Zell-depletierende-/Induktionstherapien: Cladribin



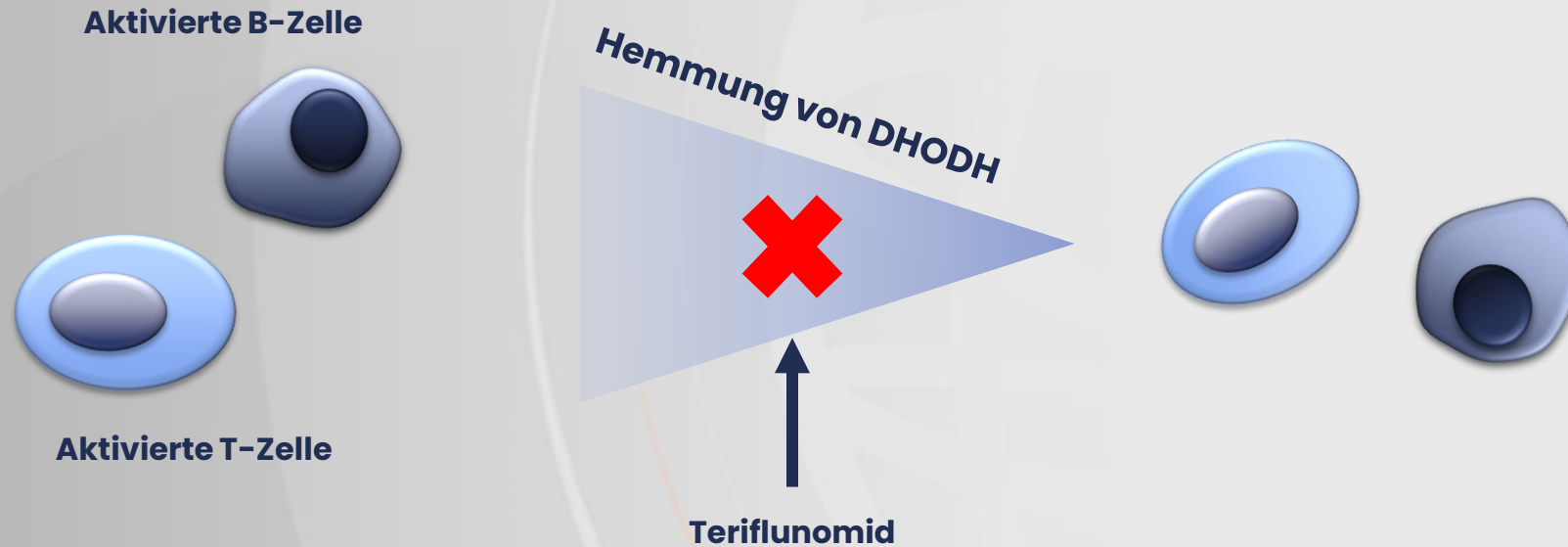
Zell-depletierende-/Induktionstherapien: Anti-CD20 monoklonale Antikörper



Antiproliferatives Medikament: Teriflunomid



Zell-depletierende-/Induktionstherapien: Teriflunomid



Schlussfolgerungen



Modulatoren der TH1/2-Zellen¹

- IFN- β
- Glatirameracetat
- Dimethylfumarat



Hemmstoffe für die Immunzellenmigration²

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponesimod
- Natalizumab

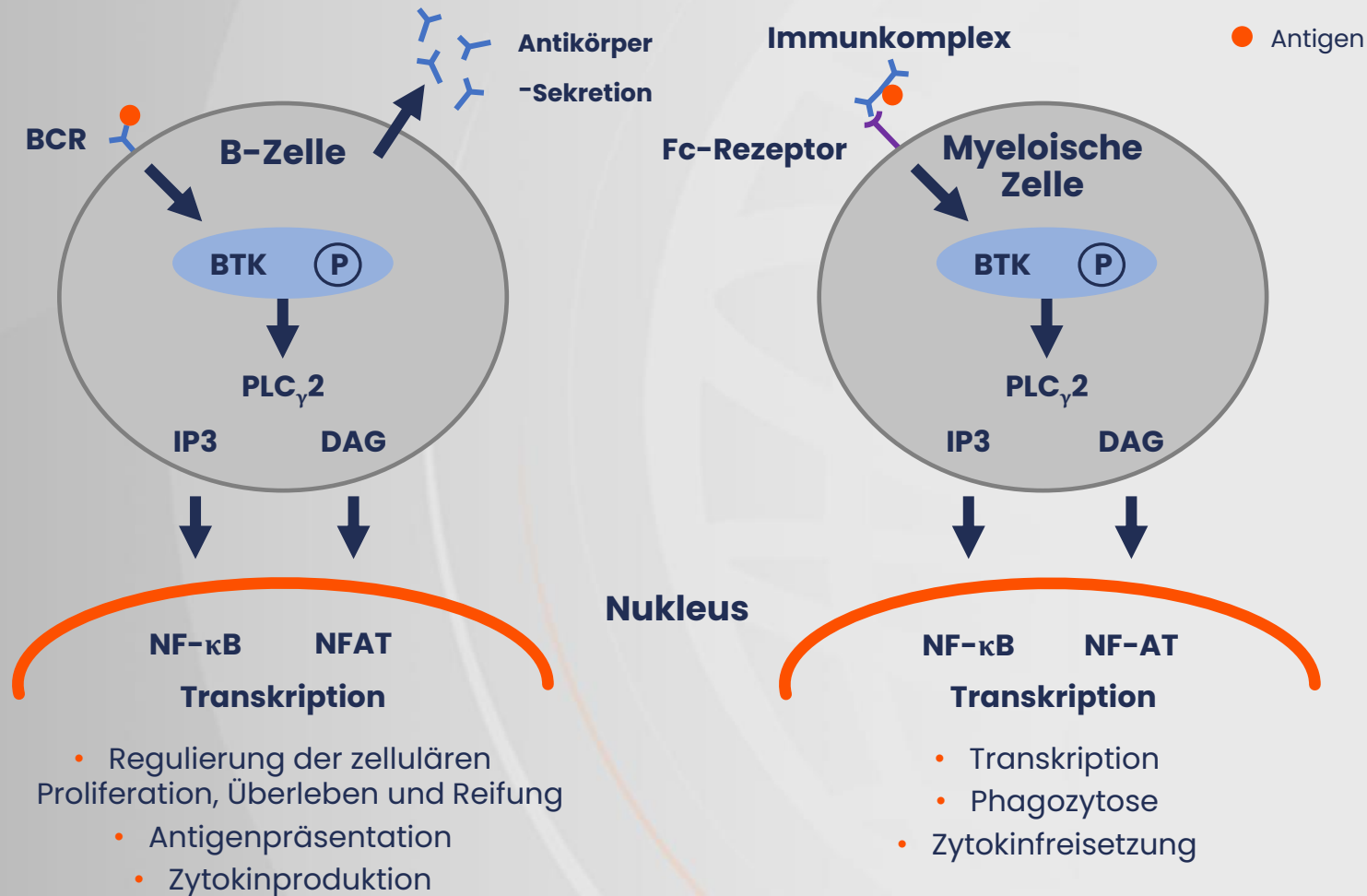


Zell-depletierende-/Induktionstherapien^{3,4}

- Cladribin
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Teriflunomid

Ein neues therapeutisches Ziel: die Bruton-Tyrosinkinase

Wirkungsmechanismus von BTK



Vergleich von BTK-Inhibitoren

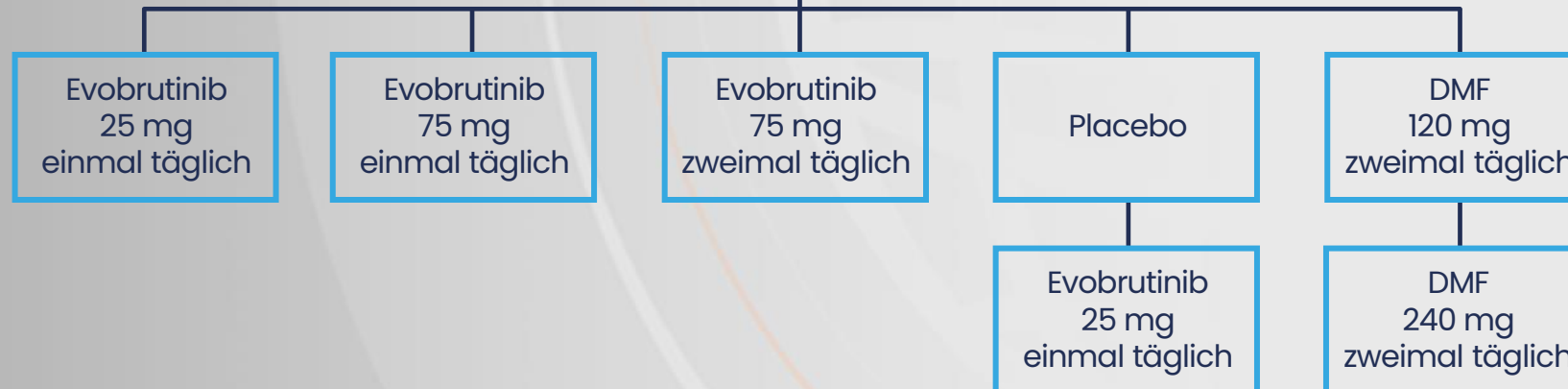
BTKi	IC50 ¹	Chemische Bindung ¹	Selektivität ¹
Evobrutininb	37.97	Kovalent, irreversibel	Wirkt selektiv auf BTK
Tolebrutinib	0.4–0.79	Kovalent, irreversibel	Bindet 12 von 250 Tyrosinkinasen bei 1 mMol
Orelabrutinib	1.6	Kovalent, irreversibel	Nur BTK (>90 % Inhibition)
Fenebrutinib	2.37	Nicht kovalent, reversibel	Zielt auf 2 von 286 Kinasen ab

Es wird angenommen, dass die ZNS-Penetration zwischen den BTK-Inhibitoren variiert, aber das muss noch beim Menschen bestätigt werden²

NCT02975349: Evobrutinib

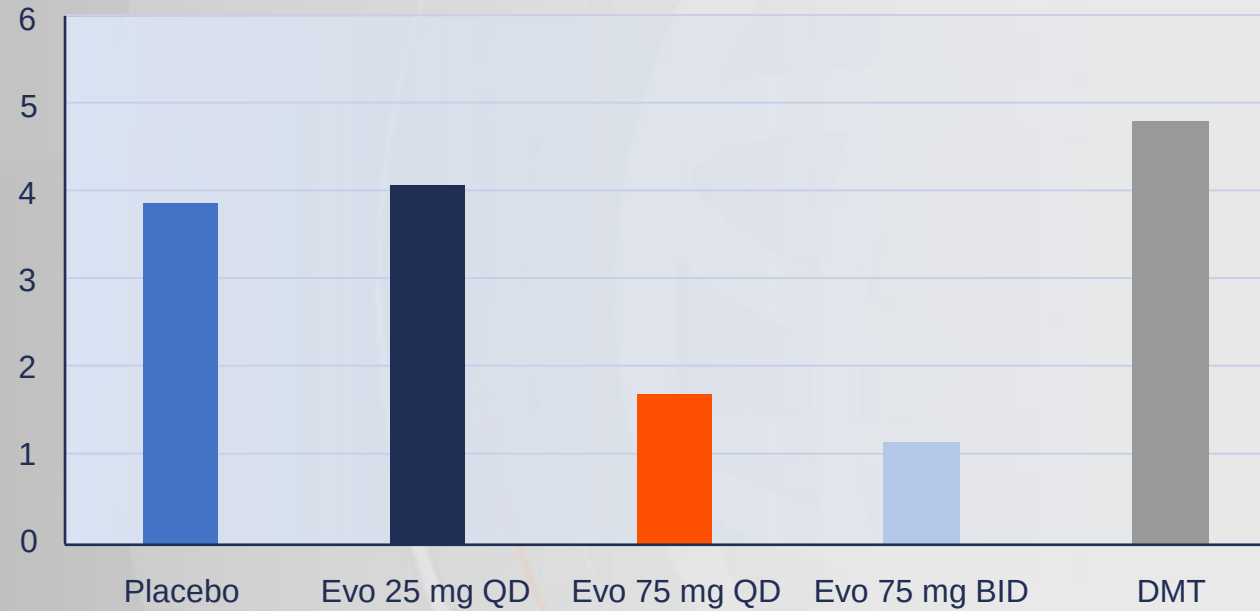


- Randomisierte Phase-II-Studie
- Schubförmige Multiple Sklerose
- Primärer Endpunkt:
 - Gesamtzahl der gadolinium-verstärkenden Läsionen
- Wichtige sekundäre Endpunkte:
 - Annualisierte Rückfallrate
 - EDSS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert



NCT02975349: Evobrutinib

Durchschnittliche Gesamtzahl der Gadolinium-verstärkenden Läsionen in den Wochen 12 bis 24



Keine signifikante Veränderung in den Evobrutinib-Gruppen im Vergleich zu Placebo bei der Veränderung des EDSS und der annualisierten Rückfallrate

NCT02975349: Evobrutinib

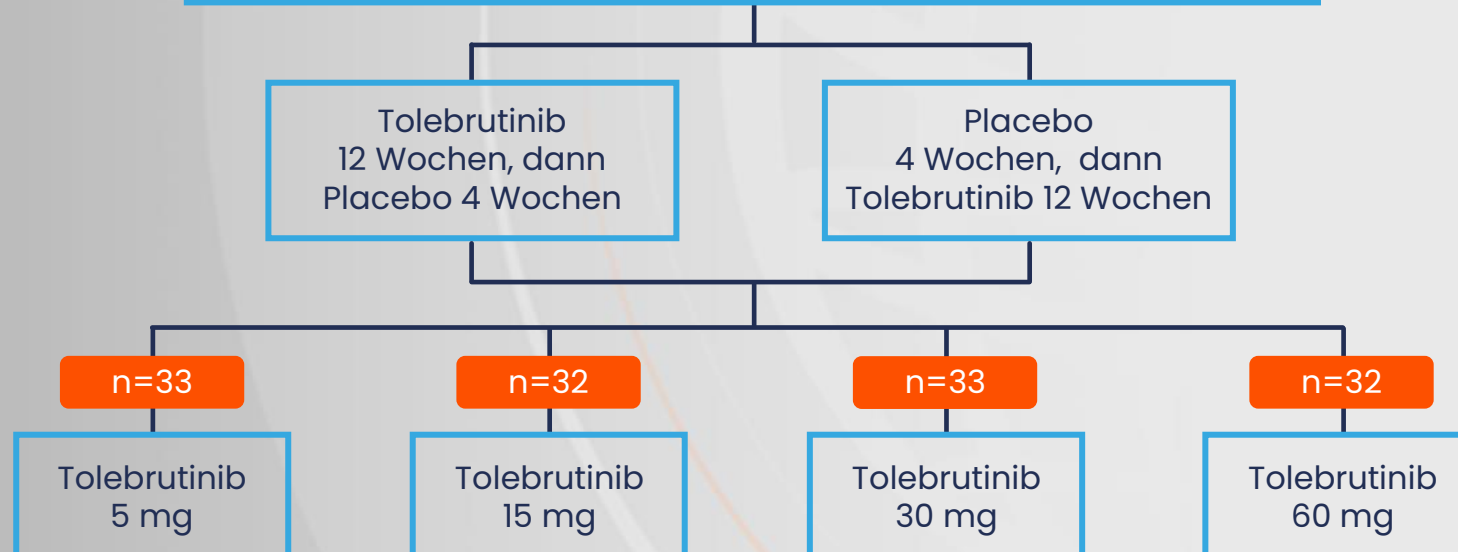
Unerwünschtes Ereignis	Evo 25 mg QD	Evo 75 mg QD	Evo 75 mg BID	DMF
Grad 3/4	2 %	13 %	15 %	13 %
Behandlungsabbruch	6 %	11 %	13 %	4 %
Am häufigsten	Nasopharyngitis	Anstieg der Alanin-Aminotransferase	Nasopharyngitis	Hitzewallungen

Zwei identisch konzipierte Phase-III-Studien, evolutionRMS 1 und 2 (NCT04338022² und NCT04338061³), werden derzeit durchgeführt, um Evobrutinib bei Menschen mit schubförmiger MS weiter zu testen

NCT03889639: Tolebrutinib

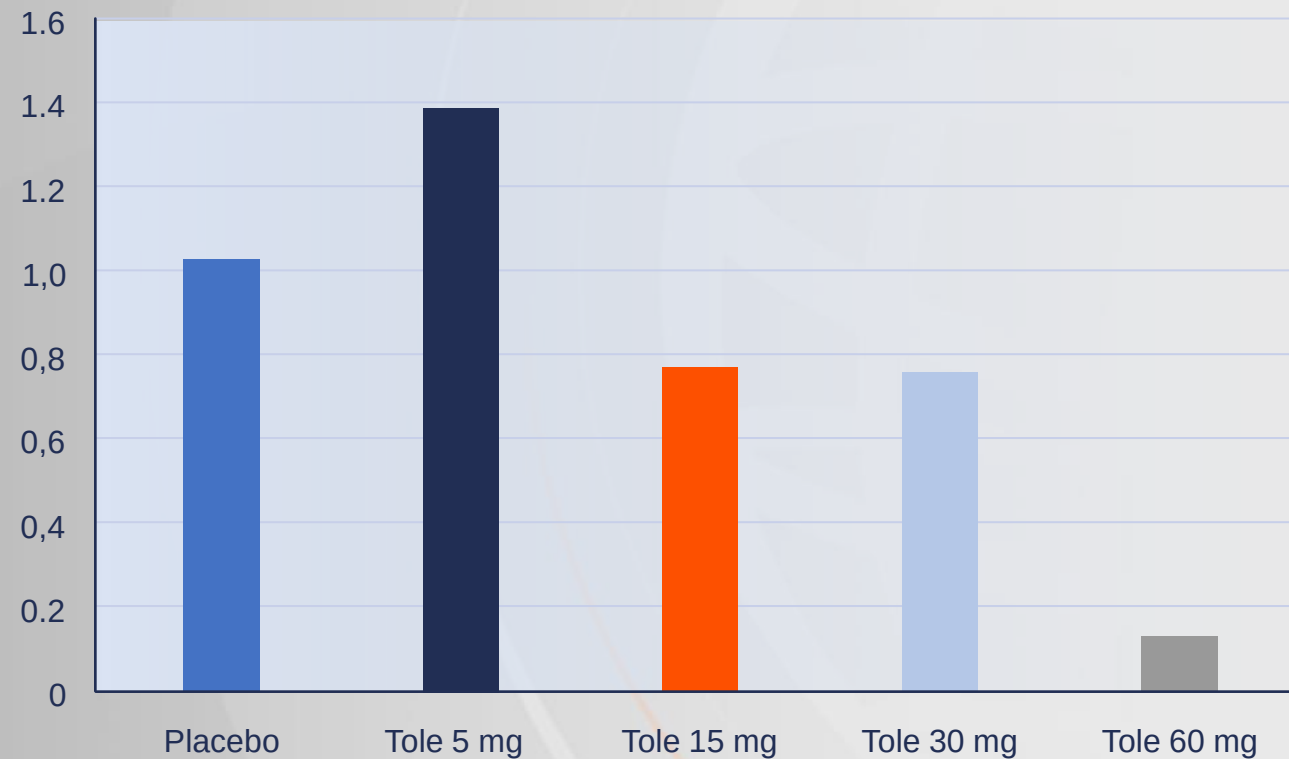


- Randomisierte 16-wöchige Phase-IIb-Studie
- Schubförmige Multiple Sklerose
- Primärer Endpunkt:
 - Anzahl neuer Gadolinium-verstärkender Läsionen nach 12 Wochen Tolebrutinib (Kohorte 1, Woche 12; Kohorte 2, Woche 16) im Vergleich zu Placebo in Woche 4 in Kohorte 2



NCT03889639: Tolebrutinib

Mittlere Gesamtzahl der neuen Gadolinium-verstärkenden Läsionen in Woche 12



NCT03889639: Tolebrutinib

Unerwünschtes Ereignis	Tole 5 mg	Tole 15 mg	Tole 30 mg	Tole 60 mg
Schwerwiegend	0 %	0 %	0 %	3 %
Behandlungsabbruch	0 %	0 %	0 %	0 %
Am häufigsten	Infektion der oberen Atemwege und periphere Ödeme	Kopfschmerzen	Rückenschmerzen	Kopfschmerzen

Zwei Phase-III-Studien, GEMINI 1 und 2 (NCT04410978² und NCT04410991³), testen derzeit Tolebrutinib gegen Teriflunomid bei Menschen mit schubförmiger Multipler Sklerose

Fenebrutinib

ClinicalTrials.gov-Kennung	Phase	Indikation	Wirkstoffe	Geschätzter Abschluss
NCT04586023¹	III	Schubförmige Multiple Sklerose	Fenebrutinib vs. Teriflunomid vs. Placebo	Oktober 2025
NCT04586010²	III	Schubförmige Multiple Sklerose	Fenebrutinib vs. Teriflunomid vs. Placebo	Dezember 2025
NCT04544449³	III	Primär progrediente Multiple Sklerose	Fenebrutinib vs. Ocrelizumab vs. Placebo	Januar 2026

1. NCT04586023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04586023> (abgerufen am 16. Dezember 2022);

2. NCT04586010. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586010> (abgerufen am 16. Dezember 2022);

3. NCT04544449. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544449> (abgerufen am 16. Dezember 2022).

Andere BTK-Inhibitoren

ClinicalTrials.gov-Kennung	Phase	Indikation	Wirkstoffe	Geschätzter Abschluss
NCT05147220¹	III	Schubförmige Multiple Sklerose	Remibrutinib vs. Teriflunomid	Oktober 2025
NCT05156281²	III	Schubförmige Multiple Sklerose	Remibrutinib vs. Teriflunomid	Oktober 2025
NCT04711148³	II	Rezidivierende-remittierende Multiple Sklerose	Orelabrutinib vs. Placebo	Juli 2023

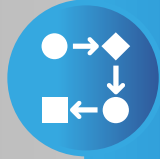
BTK, Bruton-Tyrosinkinase.

1. NCT05147220. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05147220> (abgerufen am 5. Januar 2022);

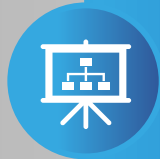
2. NCT05156281. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05156281> (abgerufen am 5. Januar 2022);

3. NCT04711148. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04711148> (abgerufen am 5. Januar 2022).

Schlussfolgerungen



Über nachgeschaltete Signale reguliert die BTK die Expression verschiedener Gene, die für das Überleben und die Vermehrung von B-Zellen sowie für die Expression von Chemokinen und Zytokinen entscheidend sind¹



Evobrutinib und Tolebrutinib:

- Phase-II-Ergebnisse^{2,3} und Phase-III-Studien sind im Gange⁴⁻⁷

Fenebrutinib, Relabrutinib, Remibrutinib und Orelabrutinib:

- Phase-II- und III-Studien sind im Gange⁸⁻¹³



Zu den möglichen Vorteilen niedermolekularer BTK-Inhibitoren gegenüber bestehenden Therapien gehört das Potenzial, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, um sowohl auf das adaptive als auch das angeborene (mikroglia) Immunsystem abzielen

BTK, Bruton-Tyrosinkinase.

1. García-Merino A. *Cells*. 2021;10:2560; 2. Montalban X, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2406–17; 3. Reich DS, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20:729–38; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04338022; 5. ClinicalTrials.gov. NCT04338061; 6. ClinicalTrials.gov. NCT04410978; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04410991; 8. ClinicalTrials.gov. NCT04586023; 9. ClinicalTrials.gov. NCT04586010; 10. ClinicalTrials.gov. NCT04544449; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05147220; 12. ClinicalTrials.gov. NCT05156281; 13. ClinicalTrials.gov. NCT04711148.

Alle klinischen Studien können nach der NCT-Nummer unter www.clinicaltrials.gov durchsucht werden.