

## Imunomoduliuojančio išsėtinės sklerozės gydymo efektyvumo vertinimo galimybės: surišantieji, neutralizuojantieji antikūnai ir MxA baltymo indukcija

---

J. Liutkienė  
R. Kizlaitienė  
V. Budrys  
G. Kaubrys  
B. Viesulaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras

**Santrauka.** Išsėtinė sklerozė – uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančia ar nuolat progresuojančia neurologine simptomatika, sukelianti invalidizaciją. Šios ligos recidyvuojančiai-remituojančiai eigai gydyti taikomas imunomoduliuojantis gydymas beta interferonu ar glatiramero acetatu. Gydant beta interferonu, gydymo eigoje susidaro surišantieji (SAK) ir neutralizuojantieji antikūnai (NAK) prieš beta interferoną. Straipsnyje daugiausia dėmesio skiriama NAK prieš beta interferoną, kurie turi įtakos vaisto klinikiniam efektyvumui. Straipsnyje apžvelgiamos NAK susidarymo ypatybės, faktoriai, turintys įtakos jų atsiradimui, NAK įtaka gydymo beta interferonu efektyvumui, SAK ir NAK nustatymo galimybės, pateikiamos EFNS, AAN rekomendacijos NAK nustatyti, jiems vertinti. Pateikiami VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre atliekamo surišančiųjų antikūnų prieš beta interferoną tyrimo rezultatai.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, beta interferonas, surišantieji antikūnai, neutralizuojantieji antikūnai, MxA baltymo indukcija.

Neurologijos seminarai 2009; 13(39): 5-12

---

Išsėtinė sklerozė (IS) – uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančia ar nuolat progresuojančia neurologine simptomatika, sukelianti invalidizaciją. Išsėtinės sklerozės gydymą per pastarąjį dešimtmetį labai pagerino ligos eigą modifikuojantis (imunomoduliuojantis) gydymas. Plačiausiai taikomas gydymas žmogaus rekombinantiniu beta interferonu (IFN- $\beta$ ). Įrodyta, kad, sergant recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze, IFN- $\beta$  sumažina recidyvų dažnį, sulėtina invalidizacijos progresavimą ir sumažina naujų magnetinio rezonanso tomografija nustatomų plokštelių (IS židinių) formavimąsi [1].

Egzistuoja dvi žmogaus rekombinantinio beta interferono (IFN- $\beta$ ) rūšys: IFN- $\beta$ -1-a ir IFN- $\beta$ -1-b. IFN- $\beta$ -1-a yra identiškas natūraliam beta interferonui, o IFN- $\beta$ -1-b yra labai panašus į natūralų beta interferoną. IFN- $\beta$ -1-b gamina *Escherichia coli* bakterijos ir nuo natūralaus žmogaus IFN skiriasi tuo, kad 17-toje aminorūgščių pozicijoje cisteinas pakeistas serinu, nėra metionino N-gale (todėl iš

viso turi 165 aminorūgštis vietoje 166) ir 80-toje pozicijoje esanti asparagino liekana yra neglikozilinta. Rekombinantinis IFN- $\beta$ -1-a, gaminamas žinduolių ląstelių kultūroje, yra glikozilintas ir visiškai indentiškas natyviniam žmogaus beta interferonui. Vertinant IFN antivirusinį, antiproliferacinį ir imunomoduliacinį bioaktyvumą, nustatyta, kad IFN- $\beta$ -1-a yra 10–15 kartų aktyvesnis už IFN- $\beta$ -1-b (1 lentelė) [1, 2].

Lietuvoje imunomoduliuojančio gydymo, kompensuojamo iš PSDF lėšų, skyrimą reglamentuoja LR sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ (2008 m. rugpjūčio 1 d. Nr. V-729) [3]. Gydymo IFN- $\beta$  efektyvumas vertinamas kompleksiskai – atsižvelgiant į klinikinius, MRT bei laboratorinius kriterijus. Klinikinį gydymo IFN efektyvumą atspindi ligos paūmėjimų dažnis bei ligos sukeltos negalios progresavimas (vertinamas pagal EDSS skalę). Nėra vieningai priimtų kriterijų, kuriais remiantis, būtų neabejotinai galima nutraukti imunomoduliuojantį gydymą. Kiekvienu atveju sprendžiama individualiai. Minėtas sveikatos apsaugos ministro įsakymas nurodo: „Teigiami rishančiųjų antikūnų ir neutralizuojančiųjų antikūnų titrai, jei nėra klinikinio efektyvumo, pagrindžia sprendimą nu-

---

**Adresas:**

Justina Liutkienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas: klinika@santa.lt

1 lentelė. Rekombinantinių IFN- charakteristikos [1].

	IFN- -1-a (Avonex)	IFN- -1-a (Rebif)	IFN- -1-b (Betaferon)
Ląstelių kilmė	CHO ląstelės	CHO ląstelės	E.coli
Amino rūgštys	166	166	165*
Glikoproteinai	Yra	Yra	Nėra
Specifinis aktyvumas	$27 \times 10^7$	$27 \times 10^7$	$2 \times 10^7$
Dozavimo forma	Užšaldytas sausas	Skystas	Užšaldytas sausas
Skyrimo būdas	i. m.	p. o.	p. o.

CHO – kuniškų žiurkėnų kiaušidės; i. m. – intramuskuliariai; p. o. – po oda.

\* Nėra N-metionino, 17-toje padėtyje cisteinas pakeistas serinu.

traukti gydymą IFN-beta.“ Taigi, klinikinį vaisto efektyvumo vertinimą pagrindžia laboratorinis bioaktyvumo vertinimas. VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Išsėtinės sklerozės kabinete surišančiųjų antikūnų titrai nustatomi visiems IFN- vartojantiems pacientams, vertinamas šių titrų kitimas tęsiant gydymą IFN. Neutralizuojančiųjų antikūnų titrų papildomas nustatymas padėtų vertinti gydymo efektyvumą, pagrįstą gydymo taktikos pakeitimu laiku, esant klinikiniam vaisto nepakankamo efektyvumo požymiams – išliekant dažniams ar dažnėjant, sunkėjant ligos paūmėjimams, progresuojant negaliai.

#### LABORATORINIS IFN- BIOAKTYVUMO VERTINIMAS: SURIŠANTIEJI IR NEUTRALIZUOJANTIEJI ANTIKŪNAI

Kadangi imunomoduliuojantis gydymas IFN- yra labai brangus, kasmet visame pasaulyje tam skiriamos milijardinės lėšos, iškyla poreikis nustatyti, ar IFN- , skiriamas konkrečiam pacientui, yra aktyvus. Kartais tam nepakanka vien įvertinti klinikinio gydymo efektyvumą (EDSS skalės subjektyvumas, skirtingi vertintojai, gerybinė ligos eiga ir pan.). IFN- gaminamas naudojant rekombinantines technologijas, jis yra daugiau ar mažiau imunogeniškas, t. y. jam patekus į žmogaus organizmą, kyla imuninės sistemos reakcija: pradeda gamintis antikūnai. Nėra visiškai aišku, kodėl net ir savo struktūra identiškas natūraliam IFN- rekombinantinis IFN yra imunogeniškas. Manoma, kad tai susiję su netekimu imuninės tolerancijos saviems antigenams (tai įvyksta per kelis vaisto skyrimo mėnesius) [4, 5]. Patogenetiškai IFN- veikia aktyvuodamas IFN receptorių (IFNAR). Būtent IFNAR stimuliacija yra absoliuti sąlyga IFN terapiniam efektyvumui. Veikiant IFN paciento organizme kiekviena IFN- injekcija sukelia daugelio genų slopinimą arba aktyvinimą periferinio kraujo monomorfonuklearuose. Tai vyksta IFN- jungiantis su IFNAR, toliau vykstant signalo transdukcijai. Anti-IFN-antikūnai mažina IFN- aktyvumą, blokuodami IFN- sąveiką su IFNAR ir tolesnę signalo transdukciją per IFN- indukuojamus genus [6].

Susidarantys antikūnai yra dviejų rūšių – surišantieji (angl. *binding antibodies*) SAK ir neutralizuojantieji (angl. *neutralizing antibodies*) – NAK. Dažnai buvo teigia-

ma, kad NAK yra viena iš SAK pogrupių. Manoma, kad SAK prisijungia prie IFN- molekulos imunogeninių epitopų, kurie jungiantis prie IFNAR nedalyvauja [2]. Tuo tarpu NAK jungiasi prie IFN- molekulos sričių, kurios tiesiogiai jungiasi su IFNAR. Taigi, SAK gali turėti įtakos IFN bioaktyvumui, tačiau gali ir neturėti. Tuo tarpu NAK visuomet slopina IFN- aktyvumą, blokuodami IFN- sąveiką su IFNAR [2, 4]. Tačiau Bendtzen savo 2003 metais publikuotoje apžvalgoje teigia, kad, kai didelė 150000 kD molekulinės masės antikūno molekule prisijungia prie 20000 kD molekulinės masės IFN- molekulos, neišvengiamai sąveikaujama ir su IFNAR, taip daroma įtaka tolesniam signalo perdavimui [7]. SAK nustatomi daugeliui IFN- gydomų pacientų (50–80%), tačiau tik kai kuriems – NAK (2–40%) [2, 7]. Kai kuriais atvejais galimas ne su antikūnais susijęs neutralizuojantis aktyvumas: tuomet pacientas bus NAK+, bet SAK– [9]. Nustatyta, kad sveikiems asmenims susidaro natūralūs antikūnai prieš IFN- 1–10% atvejų, tuo tarpu sveikiems asmenims natūralūs antikūnai prieš IFN- susidaro itin retai – < 0,1% atvejų [7].

#### FAKTORIAI, TURINTYS ĮTAKOS ANTIKŪNŲ PRIEŠ INTERFERONĄ- SUSIDARYMĄ

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad surišančiųjų ir neutralizuojančiųjų antikūnų susidarymas priklauso nuo interferono struktūros, vaisto dozės, skyrimo dažnio, skyrimo būdo bei paties paciento individualių savybių.

- IFN struktūra. Anksčiau aprašyti IFN struktūros skirtumai lemia preparatų imunogeniškumą [10, 11].

- nIFN dozės. Klinikiniai tyrimai įrodo, kad didesnės IFN- dozės sukelia daugiau NAK (lyginant 30 g vs 60 g Avonex skiriant vieną kartą į raumenis; 22 g vs 44 g Rebif vieną kartą per savaitę). Paradoksaliai, standartiškai tris kartus po oda skiriama Rebif 44 g dozė sukelia mažesnę NAK susidarymą nei 22 g Rebif dozė. Manoma, kad taip yra dėl to, jog didesnės IFN-beta dozės serume gali mažinti metodo jautrumą arba indukuoti imuninę toleranciją. IFN- -1-b sukeliami NAK titrai, nesiskiria lyginant 1,6 vs 8 MIU. Manoma, kad NAK susidarymą, skiriant IFN- -1-a ir IFN- -1-b, lemia ne tik skirtingas jų imunogeniškumas, bet ir suminė savaitės dozė, kuri, stan-

2 lentelė. IFN- gydymų pacientų NAK susidarymo dažnis (%), klinikinių tyrimų duomenimis (pagal Goodin, 2007 [13])

Klinikinis tyrimas	IFN- preparatas ir savaitinė dozė					
	IFN- -1-b 175 g po oda	IFN- -1-b 875 g po oda	IFN- -1-a 30 g IM	IFN- -1-a 60 g IM	IFN- -1-a 66 g po oda	IFN- -1-a 132 g po oda
IFN- -1-b IS tyrimų grupė	40	38				
MSCRG			22			
PRISMS					24	14
SPECTRIMS					21	15
INCOMIN		30	7			
EVIDENCE			2			25
Europos antrinės progresuojančios IS IFN- -1-b tyrimas		28				
Sorensen (2003)		62	18			57
Frank (2004)		37				
Šiaurės Amerikos antrinės progresuo- jančios IS IFN- -1-b tyrimų grupė		23				
Malucchi (2004)		35	3		20	
Perini (2004)		40	7		27	
Europos dozių palyginamasis tyrimas			3	5		

n – bendras klinikiniame tyrime, vienoje ar daugiau jo šakų dalyvavusių pacientų skaičius.

MSCRG – Multiple Sclerosis Collaborative Research Group

INCOMIN – Independent Comparison of Interferon

dartiškai skiriant IFN- -1-b 250 g kas antrą dieną, yra didesnė nei skiriant IFN- -1-a 44 g tris kartus per savaitę ar IFN- -1-a 30 g kartą per savaitę [2, 4].

- IFN skyrimo dažnis – dažnesnės IFN- -1-a injekcijos padidina imunogeniškumą. Lyginant NAK susidarymą, skiriant mažų dozių (22 g) Rebif kartą per savaitę ir skiriant šią dozę tris kartus per savaitę, NAK nustatomi dažniau skiriant tris kartus per savaitę [8].

- Nėra visiškai aiški NAK susidarymo priklausomybė nuo vaisto skyrimo būdo. Sunku tiesiogiai palyginti atskirus preparatus, kadangi jie visi skiriami skirtingomis dozėmis, skirtingu dažniu. Perini ir bendra autoriai palygino standartiškai kas antrą dieną po oda skiriamą Betaferoną su viena kartą per savaitę į raumenis skiriamu Betaferonu. Paaikškėjo, kad po odinės injekcijos imunogeniškesnės nei intraraumeninės. Tačiau pažymima, kad rezultatams gali įtakos turėti vaisto skyrimo dažnumo skirtumai [12].

- NAK susidaryti gali turėti įtakos ir individualios paciento savybės. Pvz., imuninės sistemos tolerancinės savybės yra genetiškai determinuotos. Be to, taip pat svarbūs ir pacientų imuninės sistemos skirtumai (išsėtinė skleroze sergančių pacientų imuninė sistema yra labai aktyvi, todėl nuo šio aktyvumo laipsnio priklauso antikūnų produkcija).

Įvairių atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, NAK susidarymo dažnis, skiriant IFN- išsėtinei sklerozei gydyti, skiriasi (2 lentelė) [13].

Iš anksto identifikuoti pacientus, kuriems gydant IFN- gali susidaryti surišantieji ir neutralizuojantieji antikūnai, dar nėra įmanoma. Visgi nustatytas ryšys tarp NAK susidarymo ir HLA II klasės alelio DRB1\*0701. Paaikškėjo, kad ir kitų autoantikūnų – antifosfolipidinių, antikūnų prieš skyd liaukės peroksidazę – buvimas yra susijęs su SAK susidarymu gydant IFN- [4].

Esama duomenų, kad, gydant IFN- , susidarantys antikūnai gali turėti įtakos endogeninių hormonų veikimui. Tokia sąveika pastebėta gydant eritropoetinu pacientus, sergančius lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, ir gydomus dėl išsėtinės sklerozės IFN- , kai išsivystė visiška eritrocitų aplazija [4]. Neseniai pranešta apie retą piktybinės melanomos variantą pacientui, kuris buvo keletą metų NAK+. Iškelta prielaida, jog galbūt persistuojantys NAK slopina ir endogeninio IFN- aktyvumą, kuris pasižymi ne tik antivirusiniu, bet ir antinavikiniu veikimu (IFN- pasižymi augimą slopinančiu ir proapoptotiniu veikimu, ypač melanomos ląstelėms) [14]. Visgi kitiems pacientams nepastebėta žalingo NAK poveikio, gydant IFN- . Tai aiškina persidengiančiomis IFN- ir IFN- funkcijomis. Antikūnai, susidarę prieš IFN- , kryžmiškai nereaguoja su IFN- ir IFN- gali kompensuoti IFN- funkcijas. IFN- organizme sekretuojamas lokaliai autokrininiu arba parakrininiu būdu, jo nereikia transportuoti krauju iki organų-taikinių, todėl nesusiduriama su cirkuliuojančiais NAK [4].

## NAK SUSIDARYMO YPATYBĖS

Neutralizuojantieji antikūnai susidaro organizme ne po pirmos vaisto injekcijos. Per pirmuosius šešis IFN- vartojimo mėnesius aktyvinamas NAK susidarymas, o per 6–9 vartojimo mėnesius susidarę mažo afiniškumo NAK netgi padidina IFN- bioaktyvumą. 9–18 vaisto vartojimo mėnesių susidarę NAK mažina IFN- bioaktyvumą. Reikšmingas NAK poveikis ligos recidyvams, židiniams MRT pasireiškia 18–36 vaisto vartojimo mėnesių [8, 15]. Tęsiant

gydymą IFN- $\beta$ , NAK gali išnykti ar jų titrai gali reikšmingai sumažėti – įvyksta serokonversija [4].

Pažymėtina, kad, lyginant du preparatus, susijusius su didesne NAK susidarymo tikimybe, serokonversija daug dažniau įvyksta gydant IFN- $\beta$ , nei IFN- $\alpha$  po oda. Net apie 50% pacientų, gydytų IFN- $\beta$ , per 4 vaisto vartojimo metus įvyko serokonversija [16]. Serokonversija priklauso nuo NAK titrų [16]. Jeigu titrai žemi (< 100 NU/ml) – serokonversijos tikimybė didelė, jeigu > 500 – maža (per 2–3 metus) [4]. Įvykus serokonversijai, klinikinis gydymo efektyvumas atsistato [18]. Tikrasis NAK poveikis ligos progresavimui išryškėja ir tampa neabejotinas maždaug nuo 42 gydymo mėnesio. Nutraukus gydymą IFN NAK+ ligoniams, NAK persistuoja ilgą laiką [19]. Manoma, kad tai susiję su ilgaamžėmis plazminėmis ląstelėmis, kryžminėmis reakcijomis su natūraliu IFN- $\beta$ . Jeigu pacientas išlieka NAK- per pirmuosius 2 gydymo IFN metus, jis labai retai tampa NAK+ [4, 16].

Svarstoma, kaip būtų galima sumažinti NAK titrus, jiems susidarius. Tyrimų duomenys rodo, kad, padidinus IFN- $\beta$  dozę, įvyksta serokonversija į NAK- būseną.

Tai aiškinama hipoteze, kad dažniau skiriamos didelės IFN dozės slopina NAK susidarymą. Atliekami tyrimai, kuriuose bandoma NAK titrus sumažinti skiriant dideles dozes metilprednizolono ar derinant metilprednizoloną su azatioprinu, tačiau reikšmingesnio NAK titrų sumažėjimo nepasiekta. NAK titrams sumažinti gali būti veiksmingos plazmaferezės ir imunoglobulinai (IgG). Tačiau atmintina, kad, taikant šiuos metodus, pašalinami tik cirkuliuojantys NAK, tačiau nesustabdomas jų susidarymas, jeigu NAK sintezė jau yra suaktyvinta [4].

### NAK ĮTAKA IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS IMUNOMODULIUOJANČIO GYDYMO EFEKTYVUMUI

NAK įtaką išsėtinės sklerozės imunomoduliuojančio gydymo IFN- $\beta$  efektyvumui (ligos recidyvų dažniui, ligos progresavimui, naujų židinių, aktyvių židinių atsiradimui MRT) nagrinėja daug pastaraisiais metais atliktų kliniki- nių tyrimų [4]. Jų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. NAK poveikis IS klinikiniam aktyvumui, ligos progresavimui ir MRT, kliniki- nių tyrimų duomenimis (pagal Goodin, 2007 [13])

Klinikinis tyrimas	Klinikinis aktyvumas (paūmėjimai, laikas be paūmėjimų)	Ligos progresavimas (EDSS)	MRT aktyvumas: nauji T2 židiniai, k/m kaupimas	Bendras T2 židinių tūris MRT	Vaistas
IFN- $\beta$ -1-b IS tyrimų grupė (mažų dozių)	- (SN)		- (SN)		IFN- $\beta$ -1-b
IFN- $\beta$ -1-b IS tyrimų grupė (didelių dozių)	+	- (SN)	+	+	IFN- $\beta$ -1-b
MSCRG	- (SN)	+	+		IFN- $\beta$ -1-a
PRISMS (mažų dozių)	+	+	+	+	IFN- $\beta$ -1-a
PRISMS (didelių dozių)	+	+	+	+	IFN- $\beta$ -1-a
SPECTRIMS (mažų dozių)	- (SN)	- (SN)			IFN- $\beta$ -1-a
SPECTRIMS (didelių dozių)	+	- (SN)			IFN- $\beta$ -1-a
INCOMIN	- (SN)		+		IFN- $\beta$ -1-a / IFN- $\beta$ -1-b
EVIDENCE	+		+		IFN- $\beta$ -1-a
Europos antrinės progresuo- jančios IS IFN- $\beta$ -1-b tyrimas	+			+	IFN- $\beta$ -1-b
Sorensen (2003)	+	+			IFN- $\beta$ -1-a / IFN- $\beta$ -1-b
Frank (2004)			+	+	IFN- $\beta$ -1-b
Šiaurės Amerikos antrinės progresuojančios IS IFN- $\beta$ -1-b tyrimų grupė	+		? (SN)	? (SN)	IFN- $\beta$ -1-b
Malucchi (2004)	+	+			IFN- $\beta$ -1-a / IFN- $\beta$ -1-b
Perini (2004)	? (SN)	? (SN)			IFN- $\beta$ -1-a / IFN- $\beta$ -1-b
Europos dozių palyginama- sis tyrimas (mažų dozių)	+	+	+		IFN- $\beta$ -1-a
Europos dozių palyginama- sis tyrimas (mažų dozių)	+	+	+		IFN- $\beta$ -1-a

+ – išeitis blogesnė NAK+ pacientų grupėje, nei NAK- grupėje.

- – išeitis blogesnė NAK- pacientų grupėje nei NAK+ grupėje.

? – rezultatai nežinomi.

MSCRG – Multiple Sclerosis Collaborative Research Group

INCOMIN – Independent Comparison of Interferon

Klinikiniai tyrimai įrodo, kad neutralizuojantys antikūnai turi įtakos išsėtinės sklerozės paūmėjimų skaičiui. NAK įtaka ligos paūmėjimų dažniui atsiskleidžia trečiaisiais ketvirtaisiais vaisto vartojimo metais.

Nė viename pilotiniame tyrime, nagrinėjusiame remituojančia-recidyvuojančia ar antrine progresuojančia ligos eiga sergančių pacientų, gydomų IFN- preparatais, negalia, nėra įrodyta NAK įtaka ligos progresavimui. Tuo tarpu palyginamuosiuose tyrimuose įrodyta, kad NAK+ pacientų grupėje negalia progresuoja greičiau. Pvz., lyginant pacientus, gydomus IFN- -1-a 30 g IM kartą per savaitę, su IFN- -1-a 44 g po oda 3 kartus per savaitę 5 metus (PROOF klinikinis tyrimas), nustatyta, kad NAK+ pacientų negalia progresuoja greičiau nei NAK- pacientų (40% vs. 27,8%) [20].

Visi 3 lentelėje nurodyti klinikiniai tyrimai įrodė NAK neigiamą poveikį ligos MRT aktyvumui – naujų T2 židinių, gadolinio kontrastą kaupiančių židinių skaičiui ar bendram T2 židinių plotui [4].

## SAK IR NAK NUSTATYMO GALIMYBĖS

### Surišantieji antikūnai (SAK)

Surišantieji antikūnai dažniausiai nustatomi ELISA būdu. Tai jautrus ir santykinai nebrangus tyrimas. Didesni ar mažesni SAK titrai nustatomi daugeliui pacientų (ribinė vertė, kai SAK teigiami > 50). Surišančiųjų antikūnų nustatymas taikytinas kaip atrankos tyrimas, nes SAK titrai neatspindi tikrojo neutralizuojančiojo aktyvumo, t. y. SAK titrai gali būti aukšti, o neutralizuojantis aktyvumas žemas. Visgi, jeigu SAK-, tai tikimybė būti NAK labai maža, tačiau kai kurių pacientų IFN neaktyvumą lemia ne antikūnai, o kitas – ne antikūnų lemtas neutralizuojantis aktyvumas. Tokiais atvejais NAK titrai bus aukšti, tačiau SAK neigiami.

### Neutralizuojantieji antikūnai (NAK)

NAK nustatyti taikomas citopatiniškas metodas (CPE). Metodus vadinamas auksiniu standartu, tačiau visgi tai brangus, techniškai sudėtingas metodas, kurio gautų rezultatų ribinės vertės nėra aiškios, duomenys sunkiai interpretuojami, jeigu NAK titrai neaukšti, arba NAK-, o SAK titrai aukšti. NAK titrai gali svyruoti pagal CPE naudojamų virusų ląstelių tipus ir kieki, serumų praskiedimą, IFN- kieki. Tyrimas atliekamas tik specializuotose laboratorijose [4].

Todėl ieškota kitų alternatyvių metodų NAK kiekiui nustatyti. Pastaraisiais metais pasaulyje vis plačiau taikomas MxA ar kitų IFN- indukuojamų genų indukcijos tyrimas. Veikiant IFN paciento organizme kiekviena IFN- injekcija sukelia daugelio genų slopinimą arba aktyvinimą periferinio kraujo monomorfonukleurose. Tai vyksta IFN- jungiantis su IFNAR, toliau vykstant signalo transdukcijai. Kai kurių IFN- indukuojamų genų ir jų aktyvinimo produktų kiekius galima išmatuoti – MxA, 2'-3' oligo-adenilat-sintetazės, neopterino, 2-mikroglobulino, IL-10, sVCAM.

Plačiausiai taikomas MxA baltymo ar mRNR indukcijos tyrimas. Klinikiniuose tyrimuose, MxA baltymo (ar mRNR) indukcija statistiškai reikšmingai koreliuoja su NAK titru: esant dideliems NAK titrams, gaunama minimali MxA baltymo indukcija. MxA indukcijos tyrimas plačiai taikomas antikūnų sukeliama IFN- aktyvumo sumažėjimui (angl. *antibody mediated decreased bioactivity – ADB*) monitoruoti: *pacientams su dideliais NAK titrais, MxA sumažėja iki bazinio lygio (dėl IFNAR aktyvacijos stokos)*. Atmintina, kad šis IFN- bioaktyvumo sumažėjimas nebūna visiškas, dažniausiai jis yra dalinis, kai efektyvumas tik sumažėja, tačiau visiškai neišnyksta. Taikant MxA indukciją pavyksta identifikuoti pacientus, atsakančius į gydymą (angl. *responders*), neatsakančius (angl. *non-responders*) ir tuos, kurių atsakas yra dalinis (angl. *poor-responders*). Pacientų, kurie atsako į gydymą, MxA kiekis yra didesnis už neatsakančių ar iš dalies atsakančių [21, 22]. NAK+ pacientas yra vadinamas tada, kai jo NAK titras > 20 NU/ml, apskaičiavus pagal Kawade formulę. Ši ribinė vertė yra sąlyginė, kadangi nustatyta, jog jau esant NAK titrams 10–20 NU/ml reikšmingai daroma įtaka MxA indukcijai. Įrodyta, kad aukšti NAK titrai (> 200 NU/ml, gydant IFN- -1b, ir > 500 NU/ml, gydant IFN- -1-a) reikšmingai sumažina IFN- bioaktyvumą ar jį visiškai neutralizuoja [4].

## KLINIKINIS PRITAIKYMAS

Klinikiniai tyrimai įrodo, kad NAK reikšmingai sumažina IFN- bioaktyvumą, todėl gydymas IFN- tampa iš dalies ar visiškai neveiksmingas. Švaistomi valstybės pinigai, be to, gydant IFN- , kurio aktyvumas yra sumažėjęs, arba kai IFN- yra neaktyvus, galima patirti sunkų, ryškią negalią sukeliantį ligos paūmėjimą. Kita vertus, nutraukus gydymą, net ir negydomi pacientai ilgus metus gali nugyventi pilnavertį gyvenimą, kadangi išsėtinės sklerozės eiga dažnai yra nenuspėjama. Nedera pamiršti ir fakto, kad NAK yra tik viena nesėkmingo gydymo IFN- priešasčių. Kai kurie pacientai dėl savo individualių savybių nereaguoja į gydymą IFN- ir jų gydymas bus nesėkmingas, o NAK nebus nustatomi. Ir priešingai, kai kurie pacientai, nepaisant nustatomų persistuojančių didelių NAK titrų, dėl savo gerą ligos eigos išlieka daugelį metų minimaliai invalidizuoti, o kai kurių ir be NAK liga sparčiai progresuoja. Net ir šie teiginiai nesumenkina fakto, kad aukšti NAK titrai sumažina terapinį atsaką į IFN- . Kitas argumentas, skatinantis pratęsti gydymą IFN- , net ir nustatius aukštus NAK titrus, yra tikimybė, jog tęsiant gydymą IFN- , įvyks serokonversija ir NAK+ pacientas taps NAK-. Kadangi klinikiniais tyrimais įrodyta, jog serokonversija tikėtina tik esant nedideliems NAK titrams, todėl būtų tikslinga nutraukti gydymą IFN- ir taikyti agresyvesnę terapiją imunosupresantais. Dėl daugelio priešasčių nėra įmanoma nustatyti aiškios ribinės vertės, kuri nurodytų, kada NAK labai sumažina arba visai panaikina IFN- aktyvumą. Žemi ir vidutiniai NAK titrai visuomet yra nevienareikšmiai, bū-

tent todėl tikslingas MxA indukcijos tyrimas, geriausiai atspindintis IFN- bioaktyvumą *in vivo*. Jeigu atsako į IFN- , tiriant MxA indukciją, nėra arba ji labai sumažėjusi, tikėtina, kad neutralizuojantieji antikūnai mažina ar panaikina IFN- bioaktyvumą ir su pacientu reikėtų aptarti tolimesnės gydymo taktikos pakeitimą.

## EFNS IR AAN TEIKIAMOS REKOMENDACIJOS

Pasaulyje nėra priimta bendrų rekomendacijų, kuriomis remiantis būtų atliekami ir vertinami surišančiųjų ir neutralizuojančiųjų antikūnų titrai, nėra bendros visiems priimtinos rezultatų pritaikymo klinikinėje praktikoje sistemos. Europoje remiamasi EFNS 2005 m. nuorodomis [23], kuriose teigiama, kad:

- Prieš nustatant NAK, atrankai tikslinga atlikti SAK tyrimą (A lygio rekomendacija).
  - SAK ir NAK tyrimai turėtų būti atliekami specializuotose laboratorijose (A lygio rekomendacija).
  - NAK turėtų būti tiriami CPE ar MxA ekspresijos metodais. NAK titras apskaičiuojamas pagal Kawade formulę (A lygio rekomendacija).
  - NAK turi būti tiriami 12 ir 24 gydymo IFN- mėnesių (A lygio rekomendacija).
  - NAK tyrimai turėtų būti nutraukti, jei pacientas šiuo laikotarpiu išlieka NAK-, tačiau tyrimus reikia atnaujinti, jeigu stebimas ligos aktyvumo padidėjimas (B lygio rekomendacija).
  - Jeigu pacientas yra NAK+, NAK tyrimus reikia kartoti kas 3–6 mėn. (A lygio rekomendacija).
  - Gydymas IFN- turi būti nutrauktas, jeigu NAK titrai yra aukšti ir išlieka aukšti tiriant pakartotinai 3–6 mėnesių intervalu (A lygio rekomendacija).
- Tuo tarpu JAV, Amerikos neurologų akademija (AAN – *American Academy of Neurology*) vadovaujasi tokiomis teiginiais [13], o bendras sutarimas nėra priimtas:
- Gydymas IFN- indukuoja NAK (A lygio rekomendacija).
  - NAK galima lemti klinikinio ir radiologinio efektyvumo mažėjimą (B lygio rekomendacija).
  - NAK susidaro mažiau skiriant IFN- -1-a, nei skiriant IFN- -1-b (B lygio rekomendacija).
  - NAK mažiau susidaro skiriant intraraumenines nei poodines injekcijas (A lygio rekomendacija).
  - Skiriant mažas IFN- dozes, susidaro mažiau NAK, nei skiriant dideles (A lygio rekomendacija).
  - Tęsiant gydymą, galima serokonversija ir NAK titrai gali sumažėti ar visai išnykti (B lygio rekomendacija).

Dar 2004 metais, iki 2005 m. EFNS rekomendacijų paskelbimo, Hartung savo apžvalgoje pateikė orientacines rekomendacijas, siūlančias pacientu su NAK gydymo strategiją, kurios, nesant bendrų visuotinai patvirtintų rekomendacijų, išlieka aktualios ir šiais laikais [24]:

1. Tęsti gydymą IFN- tikintis, kad NAK išnyks tęsiant gydymą. Pagrindinis šios strategijos trūkumas yra tai, kad gali praeiti keleri metai, kol NAK išnyks, o tuo metu pacientas negaus terapinio efekto. Todėl neurologas

turėtų įvertinti riziką – ar pacientas išliks NAK+ ir gaus nedidelį klinikinį efektą gydomas labai brangiu IFN- preparatu, kol dar yra cirkuliuojančių NAK, ar gaus gerą klinikinį efektą taikant kitą alternatyvų gydymo metodą.

2. Keisti gydymą į ne-IFN gydymą (glatiramero acetatu) arba imunosupresantu.
3. Nutraukti gydymą IFN- ir laukti, kol NAK išnyks, ir tada atnaujinti imunomoduliuojantį gydymą mažiau imunogenišku IFN- preparatu. Reikia atminti, kad NAK kryžmiškai neutralizuoja bet kokio IFN- produkto aktyvumą, todėl nedelsiant keisti vieną IFN- kitu, kol NAK išlieka teigiami, nėra prasmės.

## ANTIKŪNŲ PRIEŠ IFN- TYRIMAI LIETUVOJE

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose 2006 m. lapkričio–2007 m. liepos mėn. buvo ištirta 114 asmenų, sergančių recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze ir gydomų IFN- , kraujo serumai. Surišančiųjų anti-IFN- antikūnų (SAK) titrai nustatyti Bühlmann anti-IFN- EIA rinkiniu. Iš šių asmenų grupės SAK titras pakartotinai nustatytas 22 pacientams po 6 mėnesių. **Gavus Lietuvos Respublikos bioetikos komiteto leidimą, surišančiųjų IFN- antikūnų tyrimas Lietuvoje atliktas pirmą kartą [25].**

Atliktas žvalgomasis tyrimas (angl. *pilot study*), **siekiant:**

- 1) palyginti skirtingais IFN- preparatais gydomų pacientų SAK titrus kraujo serume;
- 2) įvertinti SAK įtaką gydymo IFN- efektyvumui;
- 3) įvertinti SAK titrų dinamiką per 6 mėn.

**Darbo metodika.** Surinkti tiriamųjų demografiniai bei ligos eigos duomenys. Negalios laipsnis pagal EDSS skalę vertintas gydymo pradžioje (duomenų bazės duomenys) ir kraujo paėmimo SAK nustatyti metu. SAK titrų analizė atlikta suskirsčius tiriamuosius į 3 grupes pagal vartojamą IFN- preparatą: Avonexo, Betaferono ir Rebifo grupes. Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 16.0 versija.

**Rezultatai.** Į galutinę analizę pateko 102 pacientai. Tiriamųjų grupės nesiskyrė pagal amžių, ligos trukmę. Vidutinė gydymo Rebifu trukmė buvo ilgesnė, lyginant su Avonexu ir Betaferonu ( $p < 0,05$ ), tačiau statistiškai reikšmingo ryšio tarp gydymo IFN- trukmės ir SAK titro negauta ( $p > 0,05$ ). Tiriamųjų demografiniai duomenys, vidutinė ligos bei gydymo trukmė pateikiama 4 lentelėje.

Lygindami SAK titrus tarp grupių gavome, kad Betaferonu gydomų pacientų serumo SAK titrai buvo didžiausi ( $Md = 1347,0$ ) ir statistiškai patikimai skyrėsi lyginant su Avonexo bei Rebifo grupėmis ( $p < 0,001$ ). SAK titrų reikšmių pasiskirstymas grupėse pateiktas 1 paveiksle.

Vertinant SAK titro ir paūmėjimų dažnio ryšį, Rebifo grupėje didesnis SAK titras buvo statistiškai reikšmingai susijęs su dažnesniais recidyvais (Spirmeno koreliacijos koeficientas  $p = 0,478$ ,  $p = 0,03$ ). Taip pat šioje grupėje asmenims, kurių titrai buvo  $> 80$ , paūmėjimų skaičius per

4 lentelė. Tiriamųjų demografiniai duomenys, ligos bei gydymo trukmė

	LYTIS	AMŽIUS (metai)	LIGOS TRUKMĖ (mėnesiai)	GYDYMO TRUKMĖ (mėnesiai)
AVONEX (10,8%)	Moterys 8 Vyrai 3	39,64 ± 8,57	80,2 ± 46,26	15,64 ± 7,06
REBIF (62,7%)	Moterys 40 Vyrai 24	35,44 ± 8,77	125,74 ± 83,38	<b>26,64 ± 18,93*</b>
BETAFERON (26,5%)	Moterys 13 Vyrai 14	38,37 ± 8,59	115,32 ± 75,66	15,52 ± 12,55

Nurodyti amžiaus, ligos bei gydymo IFN- trukmės vidurkiai ± standartiniai nuokrypiai. M – moterys, V – vyrai.

\*Vidutinė gydymo trukmė Rebifu buvo ilgesnė, lyginant su Avonexu ir Betaferonu (p < 0,05).

metus buvo patikimai didesnis nei tų, kurių SAK titrai buvo < 80. Kitose grupėse statistiškai patikimo ryšio tarp SAK titro ir paūmėjimų dažnio nebuvo (p > 0,05).

Recidyvų dažnis bei negalios laipsnio (EDSS) pokytis gydymo IFN- laikotarpiu tarp grupių nesiskyrė (p > 0,05).

Vertinome 22 asmenų SAK tikrą dinamiką per 6 mėn. SAK titro pokyčiai šiuo laikotarpiu nebuvo statistiškai reikšmingi nei atskirose grupėse, nei visų tiriamųjų bendrai (p > 0,05).

#### Išvados:

- Betaferonu gydomų pacientų serumo surišančiųjų IFN- antikūnų titrai buvo didžiausi – tai atitinka literatūros duomenis.

- Didesni surišančiųjų IFN- antikūnų titrai susiję su dažnesniais ligos paūmėjimais. Kadangi Rebifo (IFN- 1a) tiriamųjų grupė buvo didžiausia (62,7%), todėl šis ryšys buvo įrodytas tik šioje grupėje.

- Surišančiųjų IFN- antikūnų titrų dydis nebuvo susijęs su negalios laipsnio pokyčiais gydymo metu.

Norėtume pabrėžti, kad šiame straipsnyje pateikiamas nedidelės apimties žvalgomasis tyrimas, kuriuo norėjome preliminariai ištirti SAK įtaką IS gydymo IFN- efektyvumui, palyginti SAK titrus skirtingais IFN- preparatais gydomų pacientų kraujo serumuose. Tikslesnės išvados apie SAK įtaką IS gydymo IFN- efektyvumui reikalingas didesnės apimties, prospektyvinio modelio tyrimas.



1 pav. Surišančiųjų anti-IFN- $\gamma$  antikūnų titrų pasiskirstymas tiriamųjų grupėse.

BTU – Bühlmann antikūnų titro vienetas.

Betaferonu gydomų pacientų surišančiųjų anti-IFN- antikūnų titrai buvo didžiausi ir statistiškai patikimai skyrėsi lyginant su Avonexo bei Rebifo grupėmis (p < 0,001).

## APIBENDRINIMAS

Imunomoduliuojančio gydymo IFN- efektyvumas vertinamas atsižvelgiant į klinikinius, laboratorinius ir MRT kriterijus. LR sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ (2008 m. rugpjūčio 1 d. Nr. V-729) numato, kad surišančiųjų ir neutralizuojančiųjų antikūnų titrų nustatymas galėtų paremti imunomoduliuojančio gydymo nutraukimą, esant klinikiniams IFN- neaktyvumo požymiams. Pastaruoju metu VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Išsėtinės sklerozės kabinete visiems IFN- gydomiems pacientams nustatomi surišančiųjų antikūnų titrai, stebimi jų kitimai tęsiant gydymą. Tačiau SAK titrai neatspindi tikrojo su antikūnais susijusio neutralizuojančiojo aktyvumo. Tuo tarpu persistuojantys aukšti NAK titrai, esant klinikiniams IFN- neaktyvumo reiškiniais, galėtų paskatinti pakeisti gydymo taktiką – nutraukti gydymą IFN- , pradėti gydymą imunosupresantais, taip bandant užkirsti kelią tolesniam ligos progresavimui, taupant valstybės lėšas. Todėl tikslinga būtų įdiegti NAK nustatymą CPE ar MxA baltymo indukcijos metodais Lietuvoje. Išnagrinėjus esamas klininkines sąlygas nustatyti NAK titrus citopatiniu metodu ir atlikti MxA baltymo indukcijos tyrimus, pastaruoju metu VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre pasirinkta galimybė atlikti klinikinį tyrimą, siekiant nustatyti MxA baltymo indukcijos bei gydymo IFN- klinikinio efektyvumo ryšį. Įgyvendinus keliamus tyrimo tikslus ir įdiegus MxA baltymo indukcijos tyrimą, būtų galima nustatyti IFN- bioaktyvumą *in vivo* ir, kompleksiskai vertinant ligos eigą, klinikinį gydymo efektyvumą, aktyvumą MRT bei laboratorinius rodiklius, individualiai nuspręsti dėl kiekvienam pacientui tinkamiausios gydymo taktikos.

Gauta:  
2009 02 17

Priimta spaudai:  
2009 03 06

## Literatūra

1. Chofflon M. Ilgalaikis teigiamas efektas, gydant recidyvuojančios-remituojančios eigos išsėtinę sklerozę žmogaus reikombinantiniu beta interferonu. Praktiniai patarimai jį skiriantiems gydytojams, pagrįsti išsamiais klinikiniais tyrimais. Neurologijos seminarai 2001; 1-2(11-12): 58-69.

2. Sominanda A. Interferon-beta treatment in multiple sclerosis: Analysis of neutralizing antibodies. <http://diss.kib.ki.se/2008/978-91-7409-140-3/thesis.pdf>
3. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ (2008 m. rugpjūčio 1 d. Nr. V-729). Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 179–83.
4. Sorensen PS. Review: Neutralizing antibodies against interferon-beta. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2008; 1: 125–41.
5. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Ant Rev Dug Discov* 2002; 1: 457–62.
6. Pachner AR, Dail D, Pak E, Narayan K. The importance of measuring IFNbeta bioactivity: monitoring in MS patients and the effect of anti-IFNbeta antibodies. *J Neuroimmunol* 2005; 166(1–2): 180–8.
7. Bendtzen K. Anti-IFN BAB and NAb antibodies: a mini-review. *Neurology* 2003; 61(9 Suppl 5): S6–10.
8. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Skovgaard GL, Bendtzen K. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 2000; 48(5): 706–12.
9. Gilli F, Marnetto F, Caldano M, Valentino P, Granieri L, Di Sapio A, Capobianco M, Sala A, Malucchi S, Kappos L, Lindberg RL, Bertolotto A. Anti-interferon-beta neutralising activity is not entirely mediated by antibodies. *J Neuroimmunol* 2007; 192(1–2): 198–205.
10. Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Sölberg, Sørensen P. Immunogenicity of interferon beta: differences among products. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 2: II15–24.
11. Sorensen, et al. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362(9391): 1184–91.
12. Perini P, Facchinetti A, Bulian P, Massaro AR, Pascalis DD, Bertolotto A, Biasi G, Gallo P. Interferon-beta (INF-beta) antibodies in interferon-beta1a- and interferon-beta1b-treated multiple sclerosis patients. Prevalence, kinetics, cross-reactivity, and factors enhancing interferon-beta immunogenicity in vivo. *Eur Cytokine Netw* 2001; 12(1): 56–61.
13. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, O'Connor PW, Oger JJ, Reder AT, Stevens JC. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68(13): 977–84. Erratum in: *Neurology* 2007; 69(7): 712.
14. Gibbs E, Tremlett H, Ball N, Hashimoto S. Malignant melanoma in a multiple sclerosis patient with persistent neutralizing antibodies to interferon-beta. *Eur J Neurol* 2008; 15(1): e4.
15. Ross C, Clemmesen KM, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Bendtzen K. Measuring and evaluating interferon beta-induced antibodies in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(1): 39–46.
16. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K; Danish Multiple Sclerosis Study Group. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; 65(1): 33–9.
17. Bellomi F, Scagnolari C, Tomassini V, Gasperini C, Paolillo A, Pozzilli C, Antonelli G. Fate of neutralizing and binding antibodies to IFN beta in MS patients treated with IFN beta for 6 years. *J Neurol Sci* 2003; 215(1–2): 3–8.
18. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Flachs EM, Bendtzen K. Is the treatment effect of IFN-beta restored after the disappearance of neutralizing antibodies? *Mult Scler* 2008; 14(6): 837–42.
19. Petersen B, Bendtzen K, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, Ross C, Sorensen PS; Danish Multiple Sclerosis Group. Persistence of neutralizing antibodies after discontinuation of IFNbeta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(3): 247–52.
20. Minagara A, Murray TJ; PROOF Study Investigators. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1049–55.
21. Pachner AR, Bertolotto A, Deisenhammer F. Measurement of MxA mRNA or protein as a biomarker of IFNbeta bioactivity: detection of antibody-mediated decreased bioactivity (ADB). *Neurology* 2003; 61(9 Suppl 5): S24–6.
22. Pachner A, Narayan K, Price N, Hurd M, Dail D. MxA gene expression analysis as an interferon-beta bioactivity measurement in patients with multiple sclerosis and the identification of antibody-mediated decreased bioactivity. *Mol Diagn* 2003; 7(1): 17–25.
23. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12(11): 817–27.
24. Hartung HP, Munschauer FE 3rd. Assessment and management of neutralizing antibodies in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 2: II40–2.
25. Liutkienė J, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Viesulaitė B. The importance of the binding antibodies against interferon-beta for the effectiveness of interferon-beta treatment in multiple sclerosis, 6<sup>th</sup> Baltic Congress of Neurology (BALCONE 2009), [13–16 May, 2009, Vilnius, Lithuania, Abstract].

**J. Liutkienė, R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys, B. Viesulaitė**

#### **POSSIBILITIES TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH INTERFERON-β: BINDING, NEUTRALIZING ANTIBODIES AND MxA INDUCTION**

##### **Summary**

Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that is the major course of the disability of young adults. The relapsing-remitting multiple sclerosis can be treated with immunomodulatory drugs – interferon-beta (IFN-β) and glatiramer acetate. One of the major clinical problems with the interferon-beta is the development of binding (BAB's) and neutralizing antibodies (NAB's). It is probable that the presence of NABs, especially in persistently high titers, is associated with a reduction in the radiographic and clinical effectiveness of IFN-β treatment. We review the features of the development of NAB's, the factors influencing the development, clinical importance of NAB's and EFNS, and AAN guidelines regarding the assessment of their clinical and radiographic impact. We describe the results of our pivotal trial that studies the binding antibodies against IFN-β and their clinical impact.

**Keywords:** multiple sclerosis, interferon beta, binding antibodies, neutralizing antibodies, MxA induction.