

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

Department VIII - NEUROSCIENCES

AMANDA CLAUDIA SCHULDESZ



PHD THESIS

**EXPLORING THE ROLE OF OCRELIZUMAB AND ADJUVANT
THERAPIES FOR QUALITY OF LIFE AND MEMORY
IMPROVEMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. MIHAELA SIMU

Timișoara

2025

ABSTRACT

TABLE OF CONTENTS

PERSONAL CONTRIBUTIONS	V
LIST OF ABBREVIATIONS.....	VI
FIGURE INDEX.....	VIII
TABLE INDEX.....	IX
ACKNOWLEDGEMENTS.....	X
INTRODUCTION.....	1
GENERAL PART	7
CHAPTER 1. GLOBAL PERSPECTIVE AND EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS	7
CHAPTER 2. PATHOPHYSIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS.	13
CHAPTER 3. DISEASE MANAGEMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS.	19
CHAPTER 4. QUALITY OF LIFE AND MEMORY ALTERATION IN MULTIPLE SCLEROSIS.	
.....	26
CHAPTER 5. NEW THERAPIES AND ADJUVANT THERAPIES FOR MULTIPLE SCLEROSIS.	
.....	33
SPECIFIC PART	40
1. GENERAL OBJECTIVES.....	40
2. RESEARCH 1: THE EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE NUTRITIONAL	
SUPPLEMENTATION IN THE MANAGEMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC	
REVIEW OF CLINICAL	
TRIALS.....	42
2.1. INTRODUCTION.....	42
2.2. MATERIALS AND METHODS	45
2.2.1. ELIGIBILITY CRITERIA	45
2.2.2. DATA SOURCES	46
2.2.3. STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION	47
2.3. RESULTS.....	49
2.4. DISCUSSION	60
2.4.1. SUMMARY OF EVIDENCE	60
2.4.2 STUDY LIMITATIONS	67
2.5. CONCLUSIONS	68
3. RESEARCH 2: IMPACT OF OCRELIZUMAB ON DISEASE PROGRESSION, MEMORY	
IMPROVEMENT, AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING	
MULTIPLE SCLEROSIS: A LONGITUDINAL MRI AND CLINICAL CRITERIA ANALYSIS	69
3.1. INTRODUCTION.....	69
3.2. MATERIALS AND METHODS	70
3.2.1. PARTICIPANT SELECTION AND STUDY VARIABLES	71
3.2.2. STATISTICAL ANALYSIS.....	73
3.3. RESULTS.....	74
3.4. DISCUSSION	82
3.4.1. LITERATURE FINDINGS	82
3.4.2. STUDY LIMITATIONS	86
3.5. CONCLUSIONS.....	87
4. RESEARCH 3: EFFECTIVENESS OF OCRELIZUMAB ON DISEASE PROGRESSION AND	
DISABILITY STATUS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: A TWO-YEAR PROSPECTIVE	
COHORT STUDY.....	88
4.1. INTRODUCTION.....	88

4.2. MATERIALS AND METHODS	89
4.2.1. STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS	89
4.2.2. STATISTICAL ANALYSIS	91
4.3. RESULTS	92
4.4. DISCUSSION	100
4.4.1. LITERATURE FINDINGS	100
4.4.2. STUDY LIMITATIONS	104
4.5. CONCLUSIONS	105
5. FINAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS	106
ANNEX – PUBLISHED ARTICLES IN EXTENSO	I

INTRODUCTION

The thesis is organized into two main sections: a General Part and a Special Part. The General Part provides an overview of the current knowledge related to the topics addressed in this thesis. The Special Part is structured around three distinct studies exploring modern treatment possibilities in multiple sclerosis

GENERAL PART

Multiple Sclerosis (MS) is a complex chronic autoimmune disorder characterized by progressive inflammation in the early stages and neurodegenerative processes of the central nervous system (CNS) later in the evolution of the disease, with a global prevalence of around 2.8 million people. The disease is more prevalent in regions farther from the equator, such as Northern Europe, North America, and parts of Australia, where the number of cases can exceed 100 per 100,000 population. However, countries closer to the equator, such as sub-Saharan Africa and Southeast Asia, report significantly lower prevalence rates. Over the past few decades, there has been an increase in the reported prevalence of MS worldwide, partly attributed to improvements in diagnostic technologies and greater awareness of the disease. Geographical disparities in MS prevalence are also evident, with Europe having the highest reported prevalence, followed closely by North America. The highest prevalence rates are reported in Scandinavian countries and Canada, suggesting a potential link between MS and higher latitudes. However, prevalence rates in countries like Japan and India remain low, reinforcing the geographical pattern observed in global MS distribution.

The incidence of MS typically ranges from 2 to 150 per 100,000 individuals annually, with significant variations observed across different regions and populations. Demographic factors such as age, sex, and ethnicity play critical roles in the disease's epidemiology. High latitude areas with less sunlight exposure and lower Vitamin D synthesis have historically reported higher incidence rates of MS. Understanding these factors is crucial for early identification of potential cases and formulating preventive strategies.

Multiple Sclerosis (MS) is a complex disease that affects individuals physically, emotionally, and financially. Genetic factors, such as the HLA system genes, Vitamin D

deficiency, and viral infections, contribute to an increased risk of MS. Lifestyle factors like smoking and obesity also play a role in MS risk. The interaction between these factors underscores the complexity of MS pathogenesis.

The unpredictable nature of MS adds to the complexity of its management and stress experienced by patients and their caregivers. Physically, MS can lead to motor dysfunction, sensory disturbances, fatigue, and cognitive impairments, which can significantly alter the life course of affected individuals. Emotionally, the diagnosis of MS can be devastating due to its chronic nature and potential to lead to disability. Financially, the burden of MS is substantial, with ongoing medical costs for treatment and management, medications, healthcare visits, and specialized care.

Healthcare systems must provide multidisciplinary care tailored to the diverse and fluctuating needs of MS patients. The cost of such comprehensive care is high and requires efficient resource allocation and long-term planning to support the growing population of MS patients effectively.

Diagnosis and reporting of MS have evolved significantly over the years, influenced by advancements in medical technology and changes in diagnostic criteria. The McDonald Criteria, which have been updated several times since their initial release in 2001, have standardized the diagnostic process, allowing for earlier and more reliable identification of MS. Advancements in diagnostic technologies, such as MRI, have become cornerstones in MS diagnosis, providing deeper insights into the neurological impacts of MS.

These advancements have collectively enhanced our understanding of MS prevalence and incidence trends worldwide, helping identify patterns and changes in disease distribution. As technology and criteria continue to evolve, they promise further improvements in the accuracy and efficiency of MS diagnosis and reporting, contributing to better patient care and disease management strategies.

The autoimmune response in MS is marked by the activation of T cells, which become autoreactive in MS, attacking myelin as if it were a foreign pathogen. B cells also play a crucial role in the pathophysiology of MS, contributing to chronic inflammation and plaque formation. Myelin sheath damage in MS leads to significant neurodegeneration over time, disrupting neural communication. The destruction of the myelin sheath typically involves an inflammatory response, including the infiltration of T cells, B cells, and macrophages into the central nervous system.

Oligodendrocytes, responsible for myelin production in the central nervous system, play a crucial role in both the progression and mitigation of MS. However, the environment created by chronic inflammation can impair the ability of oligodendrocytes to perform this critical function. Astrocytes, another type of glial cell, are involved in forming scar tissue around damaged areas, which can be a double-edged sword.

Understanding the dynamics between myelin damage, neuron loss, and the roles of oligodendrocytes and astrocytes in these processes is essential for developing effective treatments that protect neurons and promote repair mechanisms.

Multiple Sclerosis (MS) is a disease influenced by various environmental and exogenous factors, which can interact with genetic predispositions to either increase the risk of developing the disease or influence its progression.

Viral infections, particularly those caused by the Epstein-Barr virus (EBV), have been closely associated with MS, increasing the risk significantly. The interaction between EBV and specific genetic factors may heighten this risk. The interplay between genes and environment complicates the risk landscape but also offers potential pathways for intervention, such as Vitamin D supplementation or lifestyle modifications like smoking cessation.

MS is primarily characterized by its profound impact on neurological functions, affecting motor control, cognition, and sensory functions in varying degrees. Motor control symptoms range from simple tremors and lack of coordination to more severe forms of motor deficit. Cognitive functions are also frequently affected in MS patients, with numbness, tingling, or pain due to nerve damage in sensory pathways.

The progression of MS symptoms varies widely among individuals but is categorized into several courses, such as relapsing-remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS), and progressive-relapsing MS (PRMS). Over time, approximately 65% of cases transition to a secondary progressive course, leading to increased disability, affecting mobility, self-care, and independence.

Pharmacological treatments, including Disease-Modifying Therapies (DMTs), play a pivotal role in managing MS. These drugs target different aspects of the immune system presumed to be involved in the pathological process of MS. However, the effectiveness of these therapies varies, with some patients experiencing significant reductions in relapse rates and slowdown in disease progression..

Dietary management is essential for the overall health and well-being of MS patients, with a well-balanced diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and limited saturated fats. Regular exercise, lifestyle changes, and psychological counseling are essential components of comprehensive MS care. Support groups provide emotional support and practical advice, helping patients cope with the diagnosis and ongoing challenges of living with the disease. Social integration and maintaining engagement with the community and workplace are vital for enhancing the quality of life for MS patients.

Strategies for ensuring psychological and social support must be tailored to individual needs and preferences. Healthcare providers should work collaboratively with patients, families, and employers to create supportive environments that accommodate the fluctuating nature of MS. By addressing the psychological and social dimensions of the disease, patients can better manage the challenges of MS, leading to improved overall health outcomes and enhanced quality of life.

The field of MS treatment is rapidly evolving, with advanced therapeutic technologies offering new hope for effective management and potential cures. Stem cell therapy, primarily focusing on hematopoietic stem cells (HSCs), has shown potential in reducing relapses and stabilizing or improving disability in some patients. Advanced biologics, such as Ocrelizumab, are complex proteins derived from living organisms used to target specific immune system components. Future therapies in clinical trials are diverse, ranging from improved formulations of existing drugs to novel therapeutic approaches like neuroprotective agents, remyelination agents, and gene therapies.

The impact of these new technologies on treatment efficacy and patient outcomes is profound. Stem cell therapies have shown potential in reducing relapses and stabilizing or improving disability in some patients, while advanced biologics have offered new lifelines for patients with forms of MS previously deemed untreatable.

Effective long-term management and monitoring of MS are critical to slowing disease progression and maintaining quality of life. Continuous monitoring through advanced imaging techniques, such as MRI, is essential for evaluating the efficacy of disease-modifying therapies and making informed decisions about potential treatment adjustments. Regular clinical assessments, patient education, proactive management, and adaptive long-term management must be incorporated to support the patient's overall health and quality of life.

The quality of life (QoL) of patients with Multiple Sclerosis is crucial for understanding its impact on daily living and guiding effective management strategies. Various tools and methods are used to measure QoL, including questionnaires like the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) and the MS Impact Scale (MSIS-29). The most affected domains of QoL include physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and environmental factors.

Physically, MS can lead to mobility impairments, fatigue, and pain, significantly lowering physical QoL. The unpredictability of symptoms like muscle weakness, coordination problems, and spasticity contributes to decreased independence, impacting patients' ability to perform everyday activities without assistance.

Cognitive dysfunction, a significant aspect of Multiple Sclerosis, affects up to 65% of individuals at some point during their disease course. Common cognitive impairments include processing speed, memory, attention, executive functioning, and visuospatial abilities. These impairments can be mild or severe, and can impact daily functioning and quality of life. Processing speed is the most affected domain, with patients experiencing slowdowns in mental tasks, memory impairments, attention and executive functioning issues, and compromised visuospatial abilities.

Managing cognitive decline in MS requires a comprehensive approach that includes medical treatment, cognitive rehabilitation, and coping strategies. Educating patients and caregivers about potential changes is crucial for early recognition and management. Cognitive rehabilitation involves targeted exercises and activities aimed at improving cognitive functions, while pharmacological interventions can indirectly enhance cognitive function by alleviating symptoms that compound cognitive difficulties. Non-pharmacological interventions, such as regular physical exercise, diet rich in omega-3 fatty acids, antioxidants, and other nutrients, and stress management through mindfulness, yoga, or relaxation techniques, are also critical.

The quality of life for individuals with Multiple Sclerosis (MS) can be enhanced through an integrated care approach that combines medical, psychological, and lifestyle interventions. A multidisciplinary team, including neurologists, nurses, physical therapists, occupational therapists, psychologists, and social workers, is essential for addressing the complex needs of MS patients. The effectiveness of integrated care relies on the development of personalized care plans that consider not only the medical aspects of MS but also the psychological and social impacts.

Lifestyle adjustments, such as dietary changes, exercise programs, and strategies to manage fatigue and conserve energy, are critical components of the personalized care plan. Regular reviews of these plans ensure they remain appropriate as the patient's condition evolves. Technological advancements, such as electronic health records and telemedicine, enhance communication between care team members and patients.

In summary, integrated care in MS is essential for enhancing the quality of life for individuals with MS, ensuring proactive treatment and promoting well-being through a well-coordinated effort between healthcare professionals and supportive therapies.

Biologic therapies are a significant advancement in the treatment of MS, focusing on specific molecular targets to modulate the immune system's response. These drugs involve proteins or antibodies designed to interfere with specific immune cells or their proteins. The precision of biologic therapies offers high efficacy with fewer side effects compared to traditional immunosuppressive treatments. Monoclonal antibodies targeting the CD20 molecule on B cells, such as ocrelizumab and rituximab, have been effective in reducing relapse rates and slowing disease progression. Recent developments in biologic therapies have focused on other targets within the immune system, such as interleukins (ILs).

The safety of these biologic agents is a paramount concern, as they can cause increased risks of infections, malignancies, and autoimmune reactions. Long-term safety data are still being collected for many of these agents, and the development of biomarkers to predict individual responses could further enhance their safety and effectiveness. Gene therapy is a cutting-edge frontier in the treatment of MS, offering the potential to directly modify the genetic factors contributing to the disease's development and progression. Current research in gene therapy focuses on identifying and targeting specific molecular pathways involved in the immune system's dysfunction and neurodegenerative processes.

Stem cell research has revolutionized the treatment of Multiple Sclerosis (MS), offering potential for managing symptoms and repairing neurological damage.

Mesenchymal stem cells (MSCs) are being tested for their anti-inflammatory and neuroprotective properties, with early studies showing that MSC therapy can improve neurological function and decrease inflammation in MS patients. Ethical considerations are crucial in stem cell research, particularly with embryonic stem cell treatments.

SPECIFIC PART

Ocrelizumab and epigallocatechin-3 gallate were the subjects of three original research that we carried out with the purpose of determining whether or not they are useful in treating multiple sclerosis patients. The findings of these investigations lead to a more in-depth understanding of how these molecules offer useful insights into the progression and evolution of multiple sclerosis.

The purpose of the first study, which is titled *The Effects of Epigallocatechin-3-Gallate Nutritional Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Clinical Trials*, is to evaluate the efficacy and safety of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as a dietary supplement in patients who have multiple sclerosis (MS), with a specific focus on the effects that it has on the progression of the disease, the management of symptoms, and the overall quality of life.

Currently, treatment focuses on immunomodulatory treatments, symptomatic interventions, and lifestyle adjustments. However, disease-modifying treatments like interferon-beta, glatiramer acetate, and natalizumab have shown effectiveness in decelerating disease progression. Dietary supplementation has become an adjunctive treatment strategy in multiple sclerosis, with natural compounds like Vitamin D, Coenzyme Q10, melatonin, and probiotics being explored for their potential to improve immune regulation and neuroprotection. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a polyphenolic component in green tea, has been shown to have antioxidant and anti-inflammatory activities that could benefit MS patients. This systematic review aims to assess the effectiveness and safety of EGCG as a dietary supplement in multiple sclerosis patients.

This systematic review aimed to evaluate the efficacy and safety of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as a dietary supplement for patients with multiple sclerosis. The search strategy included randomized controlled trials, observational studies, and clinical trials to evaluate clinical outcomes, immune modulation, and neuroprotective effects. A systematic review of nine clinical studies on the effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) supplementation in multiple sclerosis (MS) was conducted. The review used both qualitative and quantitative evaluation methodologies to assess the quality of the studies and identify potential bias. The initial search process resulted in a total of 731 articles, with 77 duplicates, 383 records disregarded prior to screening, and 227 articles disregarded after a comprehensive

review. The quality of the research was predominantly high, with six out of nine classified as such.

This systematic review on epigallocatechin-3-gallate (EGCG) supplementation in the management of multiple sclerosis found that EGCG has significant therapeutic effects. It has been shown to improve metabolic health markers and physical attributes, particularly when paired with coconut oil. The combination of EGCG and coconut oil has been shown to have anti-inflammatory and anxiolytic properties, as well as increased metabolic health markers and functional capabilities. This suggests that EGCG may be a more holistic management plan for multiple sclerosis, targeting both neuronal and systemic elements of the disease. The study also highlighted the potential utility of EGCG as a component of an all-encompassing management plan for multiple sclerosis, focusing on improving symptoms and enhancing quality of life overall.

The effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on multiple sclerosis (MS) have been studied, with some studies showing changes in lipid levels. However, the data suggests that careful interpretation is necessary to better understand the direct impact of EGCG on MS-related biomarkers and overall health outcomes. To increase the bioavailability of EGCG, nanostructure-based drug delivery systems and molecular alterations have been successfully implemented. Studies have shown that EGCG has the potential to improve lipid metabolism and muscle mass, which could help manage multiple sclerosis symptoms and co-morbidities. EGCG has been shown to control immunological responses, reduce inflammation, and provide neuroprotective benefits. It has also been shown to disrupt the aggregation of amyloid-beta in Alzheimer's disease, improve protective α -helix structures, and modulate crucial neural pathways. β -hydroxybutyric acid (BHB) is relevant for managing multiple sclerosis, as it indicates metabolic alterations that may be advantageous for the management of the disease. EGCG's therapeutic effects have been demonstrated across various neurological illnesses, including multiple sclerosis, neuropathic pain, and neurodegenerative diseases.

Other studies found no significant differences in retinal thickness between groups treated with EGCG and placebo over two years, while others found a reduction in RORC2 gene expression, suggesting an immunomodulatory effect, but no alteration in HIF-1 α levels. We analyzed another research on dietary determinants on multiple sclerosis's incidence and development suggested that fatty acids and Mediterranean diets might have an effect on disease outcomes. The role of vitamins and dietary supplements in multiple sclerosis has also

been reviewed emphasizing ongoing large-scale randomized clinical trials for biotin and vitamin D.

Recent randomized trials in Spain and Germany show potential for EGCG in treating multiple sclerosis, with significant reductions in IL-6 and anxiety levels. However, no significant change in disease progression markers like EDSS or MRI is observed. Future research should focus on longer trials using standardized dosing methodologies and adaptive trial designs.

Both the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and magnetic resonance imaging (MRI) were utilized in **the second study**, which was titled "Impact of Ocrelizumab on Disease Progression, Memory Improvement, and Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Longitudinal MRI and Clinical Criteria Analysis." The purpose of this study was to evaluate the progression of the disease. The questionnaire developed by the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL), the Beck Depression Index (BDI), and the MOCA scales were utilized in order to assess the quality of life as measured.

This research evaluates the effect of ocrelizumab on the course of illness in multiple sclerosis patients over time and how treatment affects their quality of life. The study was conducted at the Neurology Department of the "Pius Brinzeu" Clinical Emergency Hospital in Western Romania, involving patients with multiple sclerosis undergoing treatment with ocrelizumab. The study used clinical metrics and magnetic resonance imaging (MRI) scans to assess the drug's impact on clinical outcomes, MRI indicators of disease progression, and patient-reported quality of life. The study excluded patients with other demyelinating diseases or neurodegenerative disorders that could interfere with the evaluation of ocrelizumab's effects.

The research project evaluated the effectiveness of ocrelizumab in treating multiple sclerosis patients using demographic parameters. Clinical considerations included the specific point of therapy, past treatments, and treatment duration. Adverse effects were monitored, and the safety and tolerability of the treatment were evaluated. Quality of life was assessed using validated tools like the Beck Depression Inventory, Montreal Cognitive Assessment, and WHOQOL. Statistical analyses included comparing measurements at different times, categorizing characteristics, and comparing proportions between baseline and follow-up periods. Subgroup studies were conducted to investigate the diverse impacts of ocrelizumab on different clinical and demographic subpopulations.

This study analyzed 93 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, a disease with an average age of 37.8 years. The study found that the average EDSS scores significantly decreased after one year of treatment, with a significant enhancement in patient conditions. The proportion of patients considered stable rose from 18.28% at the onset of treatment to 72.04% after one year, but the incidence of relapses diminished from 60.22% to 13.98%. The mean lymphocyte count also declined. Over a year, the data revealed notable gains in quality-of-life dimensions, with physical health and environmental domain scores increasing. However, positive gains in social and psychological areas fell short of statistical significance. The study found gender disparities in the decline of EDSS scores, with males showing an average reduction of -0.48, and females showing a more pronounced reduction of -0.75. Patients diagnosed before the age of 25 showed more noticeable gains in quality of life and cognitive function. The impact of prior treatment regimens was also noteworthy, with females receiving natalizumab experiencing the most significant quality-of-life improvements.

Ocrelizumab significantly decreased EDSS scores and MRI lesion activity over a one-year therapy period, demonstrating its influence on multiple sclerosis illness and quality of life. The drug targets inflammatory activity in the central nervous system and stabilizes disease activity. However, changes in psychological and social domains remain non-significant. Demographics like gender and age at diagnosis significantly influence treatment efficacy, with younger patients showing greater cognitive and quality of life improvements. Prior natalizumab use and the synergistic effects of gender and prior therapies also impact treatment outcomes. Studies have shown that ocrelizumab can improve cognitive function, sleep disturbance, social role participation, and social role satisfaction, but no significant worsening of symptoms.

Other studies have examined how ocrelizumab impacts the progression of relapsing-remitting multiple sclerosis in some patients. The study also identified PIRA as the primary factor contributing to disability accumulation. Additional research, including a regional study, a Spanish study, and a randomized phase 3 trial, demonstrated the efficacy and tolerability of ocrelizumab. However, the study has limitations, such as its observational nature, the restricted generalizability of results, and the reliance on self-reported quality-of-life measurements. Future research should concentrate on larger, multicenter trials with extended follow-up periods and incorporate a control group receiving standard MS treatments. Combining self-reported data with objective assessments could reduce bias and enhance the accuracy of findings.

The third research investigation is entitled "Effectiveness of Ocrelizumab on Disease Progression and Disability Status in Multiple Sclerosis Patients: A Two-Year Prospective Cohort Study." Over the course of two years, the purpose of this study is to determine whether or not ocrelizumab is effective in reducing the progression of verified impairment in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). This study aims to provide complete insights into the impact that ocrelizumab has on disease dynamics and disability by analyzing clinical data and MRI findings with the purpose of providing these insights.

This study evaluates the effectiveness of ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD20-positive B cells, in slowing disease progression and enhancing function in patients with multiple sclerosis (MS). The study was conducted at the Neurology Department of "Pius Brinzeu" Clinical Emergency Hospital in Western Romania between July 2020 and July 2024. The participants included adults aged 18 to 65 diagnosed with RRMS or SPMS. The study used clinical evaluations, laboratory tests, and MRI scans to measure neurological impairment and disability. The analysis focused on confluent lesions due to their higher clinical relevance and stronger correlation with disability progression in MS patients. The study aims to gain insight into ocrelizumab's intricate effects and explore factors that may enhance treatment responses, potentially aiding in the personalization of MS treatment.

The research analyzed 98 patients with multiple sclerosis (MS) using SPSS version 26.0 software. Patients who were diagnosed after 25 had a marginally prolonged disease duration. Baseline EDSS scores showed no significant differences across genders or age cohorts. Over the two-year follow-up, the mean EDSS score declined significantly, indicating an enhancement in neurological impairment. The percentage of patients exhibiting verified disability progression declined significantly, underscoring the efficacy of ocrelizumab in mitigating disease activity. The study also found that previous therapy with natalizumab may correlate with an enhanced response to ocrelizumab treatment. The relationship between gender and MS subtype neared statistical significance, but the length of the disease was not a significant predictor.

The study found that ocrelizumab significantly reduced the percentage of newly developed or enlarged T2 lesions in patients with multiple sclerosis (RRMS) and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) over a two-year period. The decrease in EDSS scores signified a cessation of disease progression and a possible reversal of neurological impairment. The MRI data showed that brain atrophy increased from 31.6% to 43.9% and

corpus callosum atrophy from 21.4% to 34.7% during two years. Patients with SPMS exhibited substantially higher rates of brain atrophy than RRMS patients. The study also found that patients previously treated with natalizumab experienced a significant reduction in EDSS scores and a lower relapse rate compared to those who did not receive natalizumab. The study highlights the importance of early diagnosis and treatment for improving outcomes in patients with multiple sclerosis.

Over two years, ocrelizumab has shown significant effectiveness in slowing the course of multiple sclerosis (MS) and improving the disability status of patients. The enhancements in clinical impairment associated with MRI alterations underscore ocrelizumab's significance as an effective therapeutic drug in the management of MS. Tailored therapy strategies that take into account patient demographics, including age at diagnosis and prior therapies, may enhance outcomes. The prompt commencement of therapy, especially in younger patients, seems advantageous. Additional studies are crucial to investigate the long-term effects and develop complete treatment regimens for MS patients, integrating both pharmaceutical and supportive interventions. The findings align with earlier clinical trials that demonstrate the efficacy of ocrelizumab in decreasing relapse rates and the progression of disability. However, the investigation is subject to limitations, such as the observational design being susceptible to biases, the sample size being sufficient for the main analysis, and the need for continued monitoring to collect data on long-term safety and uncommon adverse events.

FINAL CONCLUSIONS

These studies seek to provide a comprehensive overview of the current state of multiple sclerosis therapy and to explore new avenues for targeted therapies. Furthermore, the study will facilitate the emergence of new research prospects. Creative treatment tactics, along with joint efforts, should expand the research reach beyond traditional methods to include future medicines aimed at modern treatment approaches.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
Departamentul VIII NEUROSTIINTE**

AMANDA CLAUDIA SCHULDESZ



TEZĂ DE DOCTORAT

**EXPLORAREA ROLULUI OCRELIZUMABULUI ȘI A TERAPIILOR
ADJUVANTE PENTRU CALITATEA VIEȚII ȘI ÎMBUNĂTĂȚIREA
MEMORIEI ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ**

Conducător de doctorat:

PROF. DR. SIMU MIHAELA ADRIANA

Timișoara

2025

REZUMAT

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE	V
LISTA DE ABREVIERI	VI
LISTA DE FIGURI.....	VIII
LISTA DE TABELE.....	IX
DEDICAȚIE	X
INTRODUCERE	1
PARTEA GENERALĂ	7
CAPITOL 1. PERSPECTIVA GLOBALA ȘI EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE	7
CAPITOL 2. PATOFIZIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE.	13
CAPITOL 3. MANAGEMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE.....	19
CAPITOL 4. CALITATEA VIEȚII ȘI TULBURĂRILE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ	26
CAPITOL 5. NOI TERAPII ȘI TRATAMENTE ADJUVANTE SCLEROZA MULTIPLĂ	33
PARTEA SPECIFICĂ.....	40
1. OBIECTIVE GENERALE	40
2. STUDIU 1: EFECTELE EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATULUI CA SUPLIMENT ALIMENTAR ÎN MANAGEMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE: UN REVIEW SISTEMATIC	42
2.1. INTRODUCERE	42
2.2. MATERIALE ȘI METODE	45
2.2.1. CRITERII DE ELIGIBILITATE	45
2.2.2. SURSA DATELOR	46
2.2.3. SELECȚIA STUDIILOR ȘI EXTRAGEREA DATELOR.....	47
2.3. REZULTATE	49
2.4. DISCUȚII	60
2.4.1. SUMARUL DOVEZILOR.....	60
2.4.2. LIMITARILE STUDIULUI	67
2.5. CONCLUZII	68
3. STUDIU 2: IMPACTUL OCRELIZUMABULUI ASUPRA PROGRESIEI BOLII, ÎMBUNĂTĂȚIRII MEMORIEI ȘI CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU SCLEROZA MULTIPLĂ FORMA RECURENT REMISIVĂ: O ANALIZĂ LONGITUDINALĂ A CRITERIILOR CLINICE ȘI RMN	69
3.1. INTRODUCERE	69
3.2. MATERIALE ȘI METODE	70
3.2.1. SELECȚIA PARTICIPANȚILOR ȘI A VARIABILELE STUDIULUI	71
3.2.2. ANALIZA STATISTICĂ	73
3.3. REZULTATE	74
3.4. DISCUȚII	82
3.4.1. REZULTATE DIN LITERATURA	82
3.4.2. LIMITARILE STUDIULUI	86
3.5. CONCLUZII	87
4. STUDIU 3: EFICACITATEA OCRELIZUMABULUI ASUPRA PROGRESIEI BOLII ȘI STATUSULUI DIZABILITĂȚII LA PACIENȚII CU SCLEROZA MULTIPLĂ: UN STUDIU PROSPECTIV DE COHORTĂ CU DURATĂ DE DOI ANI.....	88
4.1. INTRODUCERE	88
4.2. MATERIALE ȘI METODE	89
4.2.1. DESIGNUL STUDIULUI ȘI PARTICIPANȚI	89
4.2.2. ANALIZA STATISTICĂ	91
4.3. REZULTATE	92
4.4. DISCUȚII	100
4.4.1. REZULTATE DIN LITERATURĂ	100

4.4.2. LIMITĂRILE STUDIULUI	104
4.5. CONCLUZII	105
5. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	106
ANEXA – ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO	I

INTRODUCERE

Teza este organizată în două secțiuni principale: o Parte Generală și o Parte Specială. Partea Generală oferă o prezentare a cunoștințelor actuale legate de subiectele abordate în această teză. Partea Specială este structurată în jurul a trei studii distincte care explorează posibilitățile moderne de tratament în scleroza multiplă.

PARTEA GENERALĂ

Scleroza multiplă (SM) este o boală neurologică cronică autoimună, caracterizată de inflamație progresivă în stadiile incipiente, cu evoluție neurodegenerativă în stadiile tardive, având o prevalență globală de aproximativ 2,8 milioane de persoane. Boala este mai prevalentă în regiunile mai îndepărtate de ecuator, cum ar fi Europa de Nord, America de Nord și părți din Australia, unde numărul cazurilor poate depăși 100 la 100.000 de locuitori. Cu toate acestea, țările mai apropiate de ecuator, cum ar fi Africa subsahariană și Asia de Sud-Est, raportează rate de prevalență semnificativ mai scăzute. În ultimele câteva decenii, s-a înregistrat o creștere a cazurilor raportate de SM la nivel mondial, parțial atribuită îmbunătățirilor în tehnologiile de diagnosticare și unei conștientizări mai mari a bolii.

Diferențele geografice în prevalența SM sunt de asemenea evidente, Europa având cea mai mare prevalență raportată, urmată îndeaproape de America de Nord. Cele mai mari rate de prevalență sunt raportate în țările scandinave și în Canada, sugerând o legătură potențială între SM și latitudinile mai înalte. Cu toate acestea, în țări precum Japonia și India rămâne scăzută, întărind modelul geografic observat în distribuția globală a SM.

Incidența SM variază de obicei între 2 și 150 la 100.000 de indivizi anual, cu variații semnificative observate în diferite regiuni și populații. Factorii demografici, cum ar fi vârsta, sexul și etnia, joacă roluri critice în epidemiologia bolii. Zonele de latitudine înaltă, cu expunere mai redusă la soare și sinteză mai scăzută de vitamina D, au raportat istoric rate mai mari de incidență a SM. Înțelegerea acestor factori este crucială pentru identificarea timpurie a cazurilor potențiale și formularea strategiilor preventive.

Scleroza multiplă (SM) este o boală complexă care afectează indivizii fizic, emoțional și social. Factorii genetici, cum ar fi genele sistemului HLA, deficiența de vitamina D și infecțiile virale, contribuie la un risc crescut de SM. Factorii de stil de viață, cum ar fi fumatul și obezitatea, joacă de asemenea un rol în riscul de SM. Interacțiunea dintre acești factori subliniază complexitatea patogenezei SM.

Natura imprevizibilă a SM adaugă la complexitatea gestionării acesteia și la stresul resimțit de pacienți și îngrijitorii lor. Din punct de vedere fizic, SM poate duce la disfuncții motorii, tulburări senzoriale, oboseală și deficiențe cognitive, care pot altera semnificativ cursul vieții persoanelor afectate. Emoțional, diagnosticul de SM poate fi devastator din cauza naturii sale cronice și a potențialului de a duce la dizabilitate. Din punct de vedere financiar, povara SM este substanțială, cu costuri medicale continue pentru tratament și gestionare, medicamente, vizite la medic și îngrijire specializată.

Sistemele de sănătate trebuie să ofere îngrijire multidisciplinară adaptată nevoilor diverse și fluctuante ale pacienților cu SM. Costul unei astfel de îngrijiri cuprinzătoare este ridicat și necesită alocarea eficientă a resurselor și planificare pe termen lung pentru a sprijini eficient populația în creștere de pacienți cu SM.

Diagnosticul și raportarea SM au evoluat semnificativ de-a lungul anilor, influențate de progresele în tehnologia medicală și de schimbările în criteriile de diagnostic. Criteriile McDonald, care au fost actualizate de mai multe ori de la lansarea lor inițială în 2001, au standardizat procesul de diagnosticare, permițând o identificare mai timpurie și mai fiabilă a SM. Progresele în tehnologiile de diagnosticare, cum ar fi RMN-ul, au devenit pietre de temelie în diagnosticul SM, oferind perspective mai profunde asupra impactului neurologic al SM.

Aceste progrese au îmbunătățit în mod colectiv înțelegerea noastră asupra prevalenței și tendințelor de incidență ale SM la nivel mondial, ajutând la identificarea tiparelor și schimbărilor în distribuția bolii. Pe măsură ce tehnologia și criteriile continuă să evolueze, acestea promit îmbunătățiri suplimentare în acuratețea și eficiența diagnosticului și raportării SM, contribuind la o mai bună îngrijire a pacienților și la strategii mai eficiente de gestionare a bolii.

Răspunsul autoimun în SM este marcat de activarea celulelor T, care devin autoreactive, atacând mielina ca și cum ar fi un patogen străin. Celulele B joacă, de asemenea, un rol crucial în fiziopatologia SM, contribuind la inflamația cronică și la formarea plăcilor de demielinizare. Deteriorarea tecii de mielină în SM duce la o neurodegenerare semnificativă în timp, perturbând comunicarea neuronală. Distrugerea tecii de mielină implică, de obicei, un răspuns inflamator, inclusiv infiltrarea celulelor T, celulelor B și a macrofagelor în sistemul nervos central.

Oligodendrocitele, responsabile de producția de mielină în sistemul nervos central, joacă un rol crucial atât în progresia, cât și în atenuarea SM. Cu toate acestea, mediul creat de inflamația cronică poate afecta capacitatea oligodendrocitelor de a îndeplini această funcție

critică. Astrocitele, un alt tip de celulă glială, sunt implicate în formarea țesutului cicatricial în jurul zonelor afectate, ceea ce poate fi o sabie cu două tăișuri.

Înțelegerea dinamicii dintre deteriorarea mielinei, pierderea neuronilor și rolurile oligodendrocitelor și astroglii în aceste procese este esențială pentru dezvoltarea unor tratamente eficiente care protejează neuronii și promovează mecanismele de reparare.

Scleroza multiplă (SM) este o boală influențată de diverși factori de mediu și exogeni, care pot interacționa cu predispozițiile genetice pentru a crește riscul de dezvoltare a bolii sau pentru a influența progresia acesteia.

Infecțiile virale, în special cele cauzate de virusul Epstein-Barr (EBV), au fost strâns asociate cu SM, crescând semnificativ riscul. Interacțiunea dintre EBV și anumiți factori genetici specifici poate crește acest risc. Interacțiunea dintre gene și mediu complică peisajul riscurilor, dar oferă și potențiale căi de intervenție, cum ar fi suplimentarea cu vitamina D sau modificări ale stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat.

SM este caracterizată în principal prin impactul său profund asupra funcțiilor neurologice, afectând controlul motor, cogniția și funcțiile senzoriale în grade variate. Simptomele motorii variază de tulburări de coordonare până la forme mai severe de deficit motor. Funcțiile cognitive sunt, de asemenea, frecvent afectate la pacienții cu SM, cu paretezii sau durere din cauza leziunilor demielinizante.

Progresia simptomelor SM variază foarte mult între indivizi, dar de obicei urmează un tipar de recurent remisiv (SMRR), primar progresiv (SMPP), secundar progresiv (SMSP) sau progresiv cu recurente (SMPR). În timp, aproximativ 65% dintre cazuri trec la un curs secundar progresiv, ducând la o creștere a dizabilității, afectând mobilitatea, îngrijirea personală și independența.

Tratamentele farmacologice, inclusiv terapiile modificatoare ale bolii (DMT), joacă un rol esențial în gestionarea SM. Aceste medicamente vizează diferite aspecte ale sistemului imunitar despre care se presupune că sunt implicate în procesul patologic al SM. Cu toate acestea, eficacitatea acestor terapii variază, unii pacienți experimentând reduceri semnificative ale ratelor de recădere și încetinirea progresiei bolii.

Gestionarea dietei este esențială pentru sănătatea și bunăstarea generală a pacienților cu SM, având o dietă bine echilibrată, bogată în fructe, legume, cereale integrale și cu grăsimi saturate limitate. Exercițiile fizice regulate, schimbările de stil de viață și consilierea psihologică sunt componente esențiale ale îngrijirii cuprinzătoare a SM. Grupurile de suport oferă sprijin emoțional și sfaturi practice, ajutând pacienții să facă față diagnosticului și

provocărilor continue ale vieții. Integrarea socială și menținerea angajamentului cu comunitatea și locul de muncă sunt vitale pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților cu SM.

Strategiile pentru asigurarea suportului psihologic și social trebuie să fie adaptate nevoilor și preferințelor individuale. Furnizorii de servicii de sănătate ar trebui să colaboreze cu pacienții, familiile și angajatorii pentru a crea medii de sprijin care să se adapteze naturii fluctuante a SM. Prin abordarea dimensiunilor psihologice și sociale ale bolii, pacienții pot gestiona mai bine provocările sclerozei multiple, ceea ce duce la îmbunătățirea rezultatelor generale ale sănătății și la creșterea calității vieții.

Armamentariumul de tratamente SM evoluează rapid, cu tehnologii terapeutice avansate oferind noi speranțe pentru gestionarea eficientă a bolii. Terapia cu celule stem, axată în principal pe celulele stem hematopoietice (CSH), a arătat potențial în reducerea recăderilor și în stabilizarea sau îmbunătățirea dizabilității la unii pacienți. Anticorpii monoclonali, molecule mai avansate, cum ar fi Ocrelizumab, sunt proteine complexe derivate din organisme vii, utilizate pentru a viza componente specifice ale sistemului imunitar. Viitoare terapii aflate în studii clinice sunt diverse, variind de la formulări îmbunătățite ale medicamentelor existente până la abordări terapeutice noi, cum ar fi agenți neuroprotectori, agenți de remielinizare și terapii genice.

Impactul acestor noi tehnologii asupra eficacității tratamentului și rezultatelor pacienților este profund. Terapia cu celule stem a arătat potențial în reducerea recăderilor și în stabilizarea sau îmbunătățirea dizabilității la unii pacienți, în timp ce biologiile avansate au oferit noi șanse de supraviețuire pentru pacienții cu forme de SM anterior considerate netratabile.

Gestionarea și monitorizarea pe termen lung eficientă a SM sunt esențiale pentru încetinirea progresiei bolii și menținerea calității vieții. Monitorizarea continuă prin tehnici avansate de imagistică, cum ar fi RMN-ul, este esențială pentru evaluarea eficacității terapiilor modificatoare de boală și pentru luarea unor decizii informate cu privire la posibile ajustări ale tratamentului. Evaluările clinice regulate, educația pacientului, managementul proactiv și managementul adaptativ pe termen lung trebuie integrate pentru a susține sănătatea generală și calitatea vieții pacientului.

Calitatea vieții (QoL) pacienților cu scleroză multiplă este crucială pentru înțelegerea impactului acesteia asupra vieții de zi cu zi și pentru ghidarea strategiilor eficiente de management. Diverse instrumente și metode sunt utilizate pentru a măsura calitatea vieții, inclusiv chestionare precum Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) și MS Impact

Scale (MSIS-29). Cele mai afectate domenii ale calității vieții includ sănătatea fizică, starea psihologică, nivelul de independență, relațiile sociale și factorii de mediu.

Din punct de vedere fizic, SM poate duce la deficiențe de mobilitate, oboseală și durere, reducând semnificativ calitatea vieții fizice. Imprevizibilitatea simptomelor precum slăbiciunea musculară, problemele de coordonare și spasticitatea contribuie la scăderea independenței, afectând capacitatea pacienților de a efectua activități zilnice fără asistență.

Din punct de vedere psihologic, SM poate avea un impact profund asupra sănătății mintale, ducând la depresie și anxietate. Schimbările cognitive, cum ar fi tulburările de memorie și concentrare, agravează și mai mult suferința psihologică. Relațiile sociale sunt, de asemenea, afectate semnificativ de SM, ducând la retragere socială și izolare. Factorii de mediu, cum ar fi accesul la îngrijire medicală, serviciile de suport și accesibilitatea fizică, joacă roluri esențiale în calitatea vieții pacienților cu SM.

Disfuncția cognitivă, un aspect semnificativ al sclerozei multiple, afectează până la 65% dintre indivizi la un moment dat în cursul bolii. Deficiențele cognitive comune includ viteza de procesare, memoria, atenția, funcția executivă și abilitățile vizuo-spațiale. Aceste deficiențe pot fi ușoare până la severe și pot afecta funcționarea zilnică și calitatea vieții. Viteza de procesare este domeniul cel mai afectat, pacienții experimentând încetiniri în sarcinile mentale, deficiențe de memorie, probleme de atenție și funcționare executivă, precum și abilități vizuo-spațiale compromise.

Gestionarea declinului cognitiv în SM necesită o abordare cuprinzătoare care include tratament medical, reabilitare cognitivă și strategii de adaptare. Educarea pacienților și a îngrijitorilor despre schimbările potențiale este crucială pentru recunoașterea și gestionarea timpurie. Reabilitarea cognitivă implică exerciții și activități țintite menite să îmbunătățească funcțiile cognitive, în timp ce intervențiile farmacologice pot îmbunătăți indirect funcția cognitivă prin ameliorarea simptomelor care agravează dificultățile cognitive. Intervențiile non-farmacologice, cum ar fi exercițiile fizice regulate, dieta bogată în acizi grași omega-3, antioxidanți și alți nutrienți, și gestionarea stresului prin mindfulness, yoga sau tehnici de relaxare, sunt de asemenea critice.

Calitatea vieții persoanelor cu Scleroză Multiplă (SM) poate fi îmbunătățită printr-o abordare integrată de îngrijire care combină intervenții medicale, psihologice și de stil de viață. O echipă multidisciplinară, inclusiv neurologi, asistente medicale, fizioterapeuți, terapeuți ocupaționali, psihologi și asistenți sociali, este esențială pentru a răspunde nevoilor complexe ale pacienților cu SM. Eficiența îngrijirii integrate se bazează pe dezvoltarea unor planuri de

îngrijire personalizate care iau în considerare nu doar aspectele medicale ale SM, ci și impactul psihologic și social.

Ajustările stilului de viață, cum ar fi schimbările dietetice, programele de exerciții fizice și strategiile pentru gestionarea oboselii și conservarea energiei, sunt componente esențiale ale planului de îngrijire personalizat.

Noile tratamente farmacologice pentru SM includ inhibitori BTK, modulatori ai receptorilor de sfingosină 1-fosfat (S1P), medicamente neuroprotectoare și terapii metabolice. Inhibitorii BTK vizează celulele B, în timp ce modulatorii S1P sechestrează limfocitele în ganglionii limfatici. Medicamentele neuroprotectoare protejează neuronii de procesele degenerative, în timp ce terapiile metabolice manipulează metabolismul celulelor imune pentru a reduce răspunsul inflamator asociat cu SM.

Rezumand, îngrijirea integrată în SM este esențială pentru îmbunătățirea calității vieții persoanelor cu SM, asigurând un tratament proactiv și promovând bunăstarea printr-un efort bine coordonat între profesioniștii din domeniul sănătății și terapiile de susținere.

Terapia biologică reprezintă un avans semnificativ în tratamentul SM, concentrându-se pe ținte moleculare specifice pentru a modula răspunsul sistemului imunitar. Aceste medicamente implică proteine sau anticorpi concepuți pentru a interfera cu celulele imune specifice sau cu proteinele acestora. Precizia terapiilor biologice oferă o eficacitate ridicată cu mai puține efecte secundare în comparație cu tratamentele imunosupresoare tradiționale. Anticorpii monoclonali anti CD20, cum ar fi ocrelizumab și rituximab, au fost eficienți în reducerea ratelor de recădere și în încetinirea progresiei bolii. Dezvoltările recente în terapiile biologice s-au concentrat pe alte ținte din cadrul sistemului imunitar, cum ar fi interleukinele (IL).

Siguranța acestor agenți biologici este o preocupare primordială, deoarece pot cauza creșterea riscului de infecții, malignități și reacții autoimune. Datele de siguranță pe termen lung sunt încă în curs de evaluare pentru mulți dintre acești agenți, iar dezvoltarea biomarkerilor pentru a prezice răspunsurile individuale ar putea îmbunătăți și mai mult siguranța și eficacitatea lor. Terapia genică este abordare nouă în tratamentul SM, oferind potențialul de a modifica direct factorii genetici care contribuie la dezvoltarea și progresia bolii. Cercetările actuale în terapia genică se concentrează pe identificarea și țintirea unor căi moleculare specifice implicate în disfuncția sistemului imunitar și în procesele neurodegenerative.

Cercetarea celulelor stem a revoluționat tratamentul sclerozei multiple (SM), oferind potențial pentru gestionarea simptomelor și repararea leziunilor neurologice. Celulele stem

mezenchimale (CSM) sunt testate pentru proprietățile lor antiinflamatorii și neuroprotectoare, studiile timpurii arătând că terapia cu CSM poate îmbunătăți funcția neurologică și reduce inflamația la pacienții cu SM. Considerațiile etice sunt cruciale în cercetarea celulelor stem, în special în tratamentele cu celule stem embrionare.

PARTEA SPECIFICĂ

Ocrelizumabul și epigallocatechin-3 galatul au fost subiectele a trei cercetări pe care le-am realizat cu scopul de a determina dacă sunt utile sau nu în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă. Rezultatele acestor investigații conduc la o înțelegere mai profundă a modului în care aceste molecule oferă perspective utile asupra progresiei și evoluției sclerozei multiple.

Scopul primului studiu, intitulat “The Effects of Epigallocatechin-3-Gallate Nutritional Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Clinical Trials”, este de a evalua eficacitatea și siguranța epigallocatechin-3-galat (EGCG) ca supliment dietetic la pacienții cu scleroză multiplă (SM), cu un accent specific pe efectele pe care le are asupra progresiei bolii, gestionării simptomelor și calității generale a vieții.

În prezent, tratamentul SM se concentrează pe tratamente imunomodulatoare, intervenții simptomatice și ajustări ale stilului de viață. Cu toate acestea, tratamentele modificatoare ale bolii precum, interferonul-beta, glatiramer acetatul sau natalizumabul, au demonstrat eficacitate în încetinirea progresiei bolii. Suplimentarea dietetică a devenit o strategie de tratament adjuvantă în scleroza multiplă, cu compuși naturali precum vitamina D, coenzima Q10, melatonina și probioticele, fiind explorate pentru potențialul lor de a îmbunătăți reglarea imunității și neuroprotecția. Epigallocatechina-3-galat (EGCG), un component polifenolic din ceaiul verde, s-a dovedit a avea activități antioxidante și antiinflamatorii care ar putea aduce beneficiu pacienților cu SM. Această revizuire sistematică își propune să evalueze eficacitatea și siguranța EGCG ca supliment dietetic la pacienții cu scleroză multiplă.

Această investigație a avut ca scop evaluarea eficacității și siguranței epigallocatechin-3-galat (EGCG) ca supliment dietetic pentru pacienții cu scleroză multiplă. Strategia de căutare a inclus studii clinice randomizate controlate, studii observaționale și studii clinice pentru a evalua rezultatele clinice, modularea imunității și efectele neuroprotectoare.

A fost efectuată o revizuire sistematică a nouă studii clinice privind efectele suplimentării cu epigallocatechin-3-galat (EGCG) în scleroza multiplă (SM). Revizuirea a folosit

atât metodologii de evaluare calitativă, cât și cantitativă pentru a evalua calitatea studiilor și a identifica potențialele prejudecăți.

Studiul a inclus initial 731 de articole din care 77 de duplicate, 383 de înregistrări excluse înainte de screening și 227 de articole ignorate după o revizuire cuprinzătoare. Calitatea cercetării a fost predominant ridicată, cu șase din nouă clasificate ca atare.

Această revizuire sistematică a epigallocatechin-3-galat (EGCG) în gestionarea sclerozei multiple a constatat că EGCG are efecte terapeutice semnificative. S-a demonstrat că îmbunătățește markerii de sănătate metabolică și caracteristicile fizice, în special atunci când este asociat cu ulei de cocos. Combinația de EGCG și ulei de cocos s-a dovedit a avea proprietăți antiinflamatorii și anxiolitice. Acest lucru sugerează că EGCG ar putea fi inclus într-un plan de gestionare holistic pentru scleroza multiplă, vizând atât elementele neurologice, cât și cele sistemice ale bolii. Studiul a evidențiat, de asemenea, utilitatea potențială a EGCG ca parte a unui plan de gestionare cuprinzător pentru scleroza multiplă, concentrându-se pe ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții în general.

Efectele epigallocatechin-3-galatului (EGCG) asupra sclerozei multiple (SM) au fost studiate, unele studii arătând o modificare a nivelurilor de lipide. Cu toate acestea, datele sugerează că o interpretare atentă este necesară pentru a înțelege mai bine impactul direct al EGCG asupra biomarkerilor asociați cu SM și asupra rezultatelor generale ale sănătății. Pentru a crește biodisponibilitatea EGCG, au fost implementate cu succes sisteme de livrare a medicamentelor bazate pe nanostructuri și modificări moleculare. Studiile au arătat că EGCG are potențialul de a îmbunătăți metabolismul lipidic și masa musculară, ceea ce ar putea ajuta la gestionarea simptomelor și comorbidităților sclerozei multiple. EGCG a demonstrat de asemenea că poate controla răspunsurile imunologice, reduce inflamația și oferi beneficii neuroprotectoare. În plus, s-a demonstrat că perturbă agregarea amiloidului-beta în boala Alzheimer, îmbunătățește structurile α -helix protective și modulează căile neuronale cruciale. Acidul β -hidroxibutiric (BHB) este de asemenea util pentru gestionarea sclerozei multiple. Efectele terapeutice ale EGCG au fost demonstrate în diverse boli neurologice, inclusiv scleroză multiplă, durere neuropatică și boli neurodegenerative.

În ceea ce privește literatura de specialitate, studiile nu au găsit diferențe semnificative în grosimea retinei între grupurile tratate cu EGCG și placebo pe parcursul a doi ani, dar altele au găsit o reducere a expresiei genei RORC2, sugerând un efect imunomodulator, dar fără modificări ale nivelurilor de HIF-1 α . O altă cercetare privind determinanții dietetici asupra incidenței și dezvoltării sclerozei multiple a sugerat că acizii grași și dietele mediteraneene ar putea avea un efect asupra rezultatelor bolii. Alte analize s-au concentrat pe rolul vitaminelor

și suplimentelor alimentare în scleroza multiplă, cu studii clinice randomizate de mari dimensiuni în curs de desfășurare pentru biotină și vitamina D. Un alt grup de cercetători a explorat aspecte mai ample legate de dietă și nutriție, concentrându-se pe impactul calității generale a dietei și al nutrienților specifici, cum ar fi vitamina D și acizii grași polinesaturați, asupra sclerozei multiple. Cu toate acestea, EGCG nu este clasificat oficial ca supliment dietetic pentru tratamentul adjuvant al sclerozei multiple în niciun ghid sau recomandare clinică autoritară. Revizuirea recunoaște mai multe limitări, inclusiv heterogenitatea, rezultatele auto-raportate, rezultatele pe termen scurt până la mediu, eficacitatea și siguranța pe termen lung, precum și defectele metodologice.

Studii recente din Spania și Germania arată potențialul EGCG în tratarea sclerozei multiple, cu reduceri semnificative ale IL-6 și nivelurilor de anxietate. Cu toate acestea, nu se observă nicio schimbare semnificativă în markerii progresiei bolii, cum ar fi EDSS sau RMN. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe studii mai lungi folosind metodologii de dozare standardizate și designuri de studii adaptive.

Atât Scala de Status de Dizabilitate Extinsă (EDSS), cât și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au fost utilizate în **al doilea studiu**, intitulat "Impact of Ocrelizumab on Disease Progression, Memory Improvement, and Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Longitudinal MRI and Clinical Criteria Analysis." Scopul acestui studiu a fost evaluarea progresiei bolii. Chestionarul dezvoltat de Organizația Mondială a Sănătății pentru Calitatea Vieții (WHOQOL), Indexul de Depresie Beck (BDI) și scalele MOCA au fost utilizate pentru a evalua calitatea vieții așa cum a fost măsurată.

Această cercetare evaluează efectul ocrelizumabului asupra evoluției bolii la pacienții cu scleroză multiplă de-a lungul timpului și modul în care tratamentul le afectează calitatea vieții. Studiul a fost realizat la Departamentul de Neurologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brinzeu" din vestul României, implicând pacienți cu scleroză multiplă care urmează tratament cu ocrelizumab. Studiul a folosit evaluări clinice și scanări prin rezonanță magnetică (RMN) pentru a evalua impactul medicamentului asupra rezultatelor clinice, indicatorilor RMN ai progresiei bolii și calității vieții raportate de pacienți. Studiul a exclus pacienții cu alte boli demielinizante sau tulburări neurodegenerative care ar putea interfera cu evaluarea efectelor ocrelizumabului.

Proiectul de cercetare a evaluat eficacitatea ocrelizumabului în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă, folosind parametrii demografici. Considerațiile clinice au inclus terapia actuală, tratamentele anterioare și durata tratamentului. Efectele adverse au fost monitorizate, iar siguranța și tolerabilitatea tratamentului au fost evaluate. Calitatea vieții a fost evaluată

folosind instrumente validate precum Inventarul de Depresie Beck, Evaluarea Cognitivă Montreal și WHOQOL. Analizele statistice au inclus compararea măsurătorilor la diferite momente în timp, catalogarea caracteristicilor și compararea proporțiilor între momentul de început și de urmărire. Studiile de subgrup au fost efectuate pentru a investiga impactul ocrelizumabului asupra diferitelor subpopulații clinice și demografice.

Acest studiu a analizat 93 de pacienți cu scleroză multiplă forma RR, cu boală cu o vârstă medie de 37,8 ani. Studiul a constatat că scorurile medii EDSS au scăzut semnificativ după un an de tratament, cu o îmbunătățire semnificativă a condițiilor pacienților. Proporția pacienților considerați stabili a crescut de la 18,28% la începutul tratamentului la 72,04% după un an, iar incidența recăderilor a scăzut de la 60,22% la 13,98%. Numărul mediu de limfocite a scăzut, de asemenea. Pe parcursul unui an, datele au relevat îmbunătățiri notabile în scorurile calității vieții, cu scoruri crescute în domeniile sănătății fizice și mediului. Cu toate acestea, modificările pozitive în domeniile social și psihologic nu au atins semnificația statistică. Studiul a găsit diferențe de gen în scăderea scorurilor EDSS, bărbații arătând o reducere medie de -0,48, iar femeile o reducere mai pronunțată de -0,75. Pacienții diagnosticați înainte de vârsta de 25 de ani au arătat îmbunătățiri mai vizibile în calitatea vieții și funcția cognitivă. Impactul tratamentului anterior a fost, de asemenea, demn de remarcat, femeile care au primit natalizumab experimentând cele mai semnificative îmbunătățiri ale calității vieții.

Ocrelizumab a redus semnificativ scorurile EDSS și activitatea leziunilor pe RMN pe parcursul unei perioade de terapie de un an, demonstrând influența sa asupra sclerozei multiple și calității vieții. Medicamentul vizează activitatea inflamatorie în sistemul nervos central și stabilizează activitatea bolii. Cu toate acestea, schimbările în domeniile psihologice și sociale rămân nesemnificative. Datele demografice precum sexul și vârsta la diagnostic influențează semnificativ eficacitatea tratamentului, pacienții mai tineri arătând îmbunătățiri mai mari în ceea ce privește funcțiile cognitive și calitatea vieții. Utilizarea anterioară a natalizumabului și efectele sinergice ale genului și terapiilor anterioare influențează, de asemenea, rezultatele tratamentului. Studiile au arătat că ocrelizumab poate îmbunătăți funcția cognitivă, tulburările de somn, participarea în rolurile sociale și satisfacția în rolurile sociale, dar protejează și de o agravare semnificativă a simptomelor. Alte studii au examinat modul în care ocrelizumab afectează progresia sclerozei multiple recidivante la pacienți. Studiul a identificat, de asemenea, PIRA ca fiind principalul factor care contribuie la acumularea dizabilității.

Cercetări suplimentare, inclusiv un studiu regional, un studiu spaniol și un studiu randomizat de fază trei, au demonstrat eficacitatea și tolerabilitatea ocrelizumabului. Cu toate

acestea, studiul actual are anumite limitări, cum ar fi natura sa observațională, generalizabilitatea restrânsă a rezultatelor și dependența de măsurătorile calității vieții auto-raportate. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe studii multicentrice mai mari, cu perioade de urmărire extinse și să includă un grup de control care primește tratamente standard pentru SM. Combinarea datelor auto-raportate cu evaluările obiective ar putea reduce părtinirea și îmbunătăți acuratețea constatărilor.

Al treilea studiu se intitulează "Effectiveness of Ocrelizumab on Disease Progression and Disability Status in Multiple Sclerosis Patients: A Two-Year Prospective Cohort Study." Pe parcursul a doi ani, scopul acestui studiu este de a determina dacă ocrelizumab este eficient în reducerea progresiei deficienței verificate la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RRMS) și scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS). Acest studiu își propune să ofere perspective complete asupra impactului pe care ocrelizumab îl are asupra dinamicii bolii și dizabilității prin analizarea datelor clinice și a rezultatelor IRM în scopul de a oferi aceste perspective.

Acest studiu evaluează eficacitatea ocrelizumabului, un anticorp monoclonal umanizat care vizează celulele B pozitive CD20, în încetinirea progresiei bolii și îmbunătățirea funcției la pacienții cu scleroză multiplă (SM). Studiul a fost realizat la Departamentul de Neurologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brinzeu” din vestul României, între iulie 2020 și iulie 2024. Participanții au inclus adulți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani diagnosticați cu SMRR sau SMSP. Studiul a folosit evaluări clinice, teste de laborator și scanări RMN pentru a măsura afectarea neurologică și dizabilitatea. Analiza s-a concentrat pe leziunile confluențe datorită relevanței lor clinice mai mari și corelației mai puternice cu progresia dizabilității la pacienții cu SM. Studiul își propune să obțină o înțelegere a efectelor complexe ale ocrelizumabului și să exploreze factorii care ar putea îmbunătăți răspunsurile la tratament, ajutând potențial la personalizarea tratamentului pentru SM.

Studiul a analizat 98 de pacienți cu scleroză multiplă (SM) folosind software-ul SPSS versiunea 26.0. Pacienții care au fost diagnosticați după 25 de ani au avut o durată a bolii marginal mai prelungită. Scorurile EDSS de bază nu au arătat diferențe semnificative între sexe sau cohorte de vârstă. Pe parcursul celor doi ani de urmărire, scorul mediu EDSS a scăzut semnificativ, indicând o îmbunătățire a deficienței neurologice. Procentajul pacienților care au prezentat o progresie verificată a dizabilității a scăzut semnificativ, subliniind eficacitatea ocrelizumabului în atenuarea activității bolii. Studiul a mai constatat că terapia anterioară cu natalizumab se poate corela cu un răspuns îmbunătățit la tratamentul cu

ocrelizumab. Relația dintre gen și subtipul de SM s-a apropiat de semnificația statistică, dar durata bolii nu a fost un predictor semnificativ.

Studiul a constatat că ocrelizumab a redus semnificativ procentul leziunilor T2 nou dezvoltate sau mărite la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remitentă (RRMS) și scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) pe o perioadă de doi ani. Scăderea scorurilor EDSS a semnatificat o oprire a progresiei bolii și o posibilă inversare a deficitelor neurologice. Datele IRM au arătat că atrofia cerebrală a crescut de la 31,6% la 43,9%, iar atrofia corpului calos de la 21,4% la 34,7% în decurs de doi ani. Pacienții cu SPMS au prezentat rate de atrofia cerebrală semnificativ mai mari decât pacienții cu RRMS. Studiul a mai constatat că pacienții tratați anterior cu natalizumab au experimentat o reducere semnificativă a scorurilor EDSS și o rată mai mică a recăderilor comparativ cu cei care nu au primit natalizumab. Studiul subliniază importanța diagnosticului și tratamentului precoce pentru îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu scleroză multiplă.

În decursul a doi ani, ocrelizumab a demonstrat o eficacitate semnificativă în încetinirea evoluției sclerozei multiple (SM) și îmbunătățirea stării de dizabilitate a pacienților. Îmbunătățirile în deficiența clinică asociate cu modificările RMN subliniază semnificația ocrelizumabului ca medicament terapeutic eficient în gestionarea SM. Strategiile de terapie personalizate care iau în considerare demografia pacienților, inclusiv vârsta la diagnosticare și terapiile anterioare, pot îmbunătăți rezultatele. Începerea cât mai rapidă a terapiei, în special la pacienții mai tineri, pare a fi avantajoasă. Studii suplimentare sunt cruciale pentru a investiga efectele pe termen lung și pentru a dezvolta regimuri complete de tratament pentru pacienții cu SM, integrând atât intervenții farmaceutice, cât și de suport. Rezultatele se aliniază cu studiile clinice anterioare care demonstrează eficacitatea ocrelizumabului în scăderea ratelor de recădere și a progresiei dizabilității. Cu toate acestea, investigația este supusă unor limitări, cum ar fi designul observațional, dimensiunea eșantionului fiind suficientă pentru analiza principală și necesitatea monitorizării continue pentru a colecta date despre siguranța pe termen lung și evenimentele adverse rare.

CONCLUZII FINALE

Aceste studii își propun să ofere o imagine de ansamblu cuprinzătoare asupra stării actuale a terapiei pentru scleroza multiplă și să exploreze noi direcții pentru terapiile țintite. În plus, studiul va facilita apariția unor noi perspective de cercetare. Mai mult, tacticile de tratament complexe, împreună cu eforturile comune ale medicilor, ar trebui să extindă domeniul de cercetare dincolo de metodele și moleculele tradiționale.