

ΔΙΗΜΕΡΟ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

«Διάλογοι Ελλήνων
Νευροεπιστημόνων
για την ΣΚΠ»

30 Σεπτεμβρίου έως
2 Οκτωβρίου 2011

Hotel Cape Sounio - ΑΤΤΙΚΗ

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΟΜΙΛΙΩΝ

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



Του Τμήματος Απομυελινωτικών Νοσημάτων
της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο



Της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών



AVONEX[®]
(ιντερφερόνη βήτα-1α)

Θέλει να έχει τον έλεγχο στη ζωή της

**Το Avonex βοηθά
να μπει η Πολλαπλή Σκλήρυνση
στο περιθώριο^{1,2}**



AVO-ADV/02.2011

GEM

biogen idec™

GENESIS
pharma

**ΔΙΗΜΕΡΟ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ**

**«Διάλογοι Ελλήνων
Νευροεπιστημόνων για την ΣΚΠ»**

30 Σεπτεμβρίου – 2 Οκτωβρίου 2011
Ξενοδοχείο Cape Sounio

Neupro[®]

rotigotine transdermal patch

© UCB Pharma S.A. 2011.
All rights reserved. Neupro[®] is a registered trademark of the UCB Group of companies.

ΜΑΧΙΜ ΝΕΥΠΡΟ 6 Blast communications



Αθήνα: Λ. Βουλαγμένης 580, 16452 Αργυρούπολη, Τηλ 210 9974 000
Θεσσαλονίκη: Θεμ. Σοφούλη 86
<http://www.UCB.com>
Τηλέφωνο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών: 210 9938 970

www.neupro.gr

ΜΗΝΥΜΑ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Στο κατώφλι της 2ης δεκαετίας του 21ου αιώνα έρχεται διαρκώς στο προσκήνιο μεγάλος όγκος πληροφοριών που αφορά σε νέα επιδημιολογικά, ανοσολογικά, ανοσογενετικά, γενετικά, παθοφυσιολογικά, διαγνωστικά, νευροαπεικονιστικά και θεραπευτικά δεδομένα για την Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ). Περισσότερο λοιπόν τώρα από παλαιότερα προβάλλει αδήριτη η ανάγκη διεπιστημονικής επικοινωνίας, ανταλλαγής πληροφοριών και συνεργασίας μεταξύ νευροεπιστημόνων, τόσο της βασικής όσο και της εφαρμοσμένης/κλινικής έρευνας.

Στόχος αυτού του Διήμερου Σεμιναρίου είναι η γεφύρωση αυτών των δύο χώρων και η διανοίξη διαύλων επικοινωνίας αλλά και συνεργασίας με προοπτική και συνέπεια, στο κοινό πεδίο ενδιαφέροντος της ΣΚΠ.

Παρακολουθώντας την αξιοσημείωτη, επιτυχή και πρωτοπόρα επιστημονική διαδρομή πολλών ελλήνων νευροεπιστημόνων στην ΣΚΠ, τόσο του εσωτερικού όσο και του εξωτερικού, προέκυψε αυθόρμητα η επιθυμία συνεύρεσης όλων μαζί σε έναν χώρο, προκειμένου να υπάρξει η δυνατότητα διαλόγου. Γι' αυτό ο τίτλος του Σεμιναρίου αυτού είναι **“Διάλογοι Ελλήνων Νευροεπιστημόνων για την ΣΚΠ”** θέλοντας να τονίσουμε με έμφαση την κεντρική ιδέα.

Ένας εξίσου σημαντικός στόχος αυτού του Σεμιναρίου είναι η συμμετοχή νέων προ- ή/και μεταπτυχιακών γιατρών και βιολόγων προκειμένου να διαπιστωθεί το μεγάλο φάσμα δυνατοτήτων που ξεδιπλώνεται μπροστά στους νέους αυτούς επιστήμονες, εδώ, εντός της χώρας μας, παρ' όλη την ατυχή χρονική συγκυρία της μίζερης οικονομικής πραγματικότητας. Ήδη το Σεμινάριο αυτό συνδιοργανώθηκε από δύο φορείς βασικής και κλινικής έρευνας, ως έναρξη ωσμωτικών διεργασιών και έγινε εγκάρδια αποδεκτό από την Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ).

Σας προσκαλούμε λοιπόν να συμμετάσχετε στο Σεμινάριο αυτό, που θα διεξαχθεί σε ένα ξεχωριστό τόπο της Αττικής γης, το Σούνιο, απέναντι από τον αρχαίο Ναό του Ποσειδώνα, σε ένα εκλεπτυσμένο, φιλόξενο και υψηλής αισθητικής χώρο διαμονής, το Cape Sounio Grecotel.

Σας περιμένουμε!

Για την Οργανωτική Επιτροπή,

Παναγιώτα Δαβάκη



Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Μαρία Αναγνωστούλη



Επίκουρη Καθηγήτρια
Νευρολογίας ΕΚΠΑ

ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ



Το Αιγινήτειο Νοσοκομείο ιδρύθηκε με πρωτοβουλία του πρώτου καθηγητή Μιχαήλ Κατσαρά, - μαθητή του J.M. Charcot, - το 1904 χάρη στο κληροδότημα του Διονυσίου και της Ελένης Αιγινήτου (βασιλικό διάταγμα 19/7/1904). Αρχικά στέγαζε την έδρα της Νευροψυχιατρικής και αργότερα μετά τον διαχωρισμό των δύο εδρών (1983), την έδρα της Νευρολογίας και της Ψυ-

χιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Μετά την ίδρυση και της Β' Νευρολογικής Κλινικής στο "ΑΤΤΙΚΟΝ" προ ολίγων ετών, στο Αιγινήτειο στεγάζεται η παραδοσιακή Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, ως Α' Νευρολογική Κλινική. Στο Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων της Κλινικής νοσηλεύονται ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας και συναφή νοσήματα, οι οποίοι μετά την έξοδό τους από την Κλινική παρακολουθούνται στα Ειδικά Ιατρεία Απομυελινωτικών Νοσημάτων. Επίσης λειτουργεί και Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας. Σε μία πρόσφατη αποτίμηση ο αριθμός των νοσηλευθέντων/διακινήθέντων συνολικά ασθενών ήταν περίπου 1000 σε ένα μήνα. Η διερεύνηση των νοσημάτων αυτών υποστηρίζεται από εργαστήρια ρουτίνας και ερευνητικών δραστηριοτήτων, όπως το Νευροανοσολογικό, το Νευροφυσιολογικό, το Ανοσογενετικό, το Νευρογενετικό, Κυτταροκαλλιέργειών κλπ. Υπεύθυνη του Τμήματος είναι η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, κ. Δαβάκη Παναγιώτα.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Η Ελληνική Εταιρεία για τις Νευροεπιστήμες (EEN, HYPERLINK "<http://www.hsfm.gr/>" <http://www.hsfm.gr>) ξεκίνησε το 1985 με στόχο την προώθηση των Νευροεπιστημών στη χώρα μας. Απέ-

κτησε νομικό καθεστώς το 1987 και από το 1990 είναι εθνικό μέλος της International Brain Research Organization και από το 1998 είναι ιδρυτικό μέλος της Federation of European Neuroscience Societies, στις επιτροπές της οποίας συμμετέχει ενεργά. Στα μέλη της περιλαμβάνονται επιστήμονες από Πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα της Ελλάδας και του εξωτερικού. Καίτοι η βασική τους εκπαίδευση ποικίλει (γιατροί, βιολόγοι, φαρμακολόγοι, βιοχημικοί, φυσιολόγοι, ανατόμοι, βιοφυσικοί, μαθηματικοί, μηχανικοί κ.α.) τα μέλη της EEN έχουν ως κοινό αντικείμενο έρευνας τη δομή, την λειτουργία και τις ασθένειες του εγκεφάλου. Η EEN οργανώνει ανά 2 έτη συνέδρια με διεθνή συμμετοχή που στόχο έχουν την προώθηση της γνώσης για τις Νευροεπιστήμες.



Παραμένουμε έντονα περίεργοι για το καλό μελλοντικών γενεών

Ακόμη και μετά από περισσότερο από έναν αιώνα εμπειρίας η Boehringer Ingelheim παραμένει πιστή στο χαρακτήρα της, ως ανεξάρτητη οικογενειακή επιχείρηση.

Προχωράμε μπροστά οδηγούμενοι από το όραμά μας.

Συμβάλλουμε στην ενίσχυση της αξίας μέσω της καινοτομίας στην εταιρία μας, με συνεχώς ανανεωμένη δέσμευση.

www.boehringer-ingelheim.com

ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

Οργανωτική Επιτροπή

Δαβάκη Παναγιώτα
Αναγνωστούλη Μαρία
Καραγωγέως Δόμνα
Ρόμπος Αντώνης
Κυλιντηρέας Κων/νος
Probert Lesley

Τιμητική Επιτροπή

Αρτέμης Νικόλαος
Βλαϊκίδης Νικόλαος
Καραγεωργίου Κλημεντίνη
Κυρίτσος Αθανάσιος
Μπαλογιάννης Σταύρος
Μυλωνάς Ιωάννης
Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης
Πιπερίδου Χαριτωμένη
Πλαϊτάκης Ανδρέας
Τάσκος Νικόλαος
Ωρολογάς Αναστάσιος

Επιστημονική Επιτροπή

Βασιλόπουλος Δημήτριος
Δαβάκη Παναγιώτα
Αναγνωστούλη Μαρία
Καραγωγέως Δόμνα
Ρόμπος Αντώνης
Κυλιντηρέας Κων/νος
Probert Lesley
Ρέντζος Μιχάλης
Νικολάου Χρυσούλα
Σταμπουλής Ελευθέριος

Στεφανής Λεωνίδας
Βουμβουράκης Κων/νος
Καπάκη Ελισσάβητ
Τριανταφύλλου Νικόλαος
Ανδρεάδου Έλσα
Γρηγοριάδης Νικόλαος
Δερετζή Γεωργία
Πελίδου Εριέττα
Ηλιόπουλος Ιωάννης
Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Οργάνωση



TRAVEL - CONGRESS

Παπαρηγοπούλου 3,
Πλατεία Κλαυθμώνος, 105 61 Αθήνα
Τηλ.: 210 3215600, Fax: 210 3219296
www.frei.gr, e-mail: info@frei.gr

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ (με αλφαβητική σειρά)

Αναγνωστούλη Μαρία *Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, ΕΚΠΑ, Νευροανοσολόγος Υπεύθυνη Ανοσογενετικού Εργαστηρίου, Α΄ Νευρολογικής Κλινικής*



Γέννηση στην Λάρισα και αποφοίτηση από το Β΄ Λύκειο Ζωγράφου με “Άριστα”. Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή Αθηνών και αποφοίτηση με βαθμό «Λίαν Καλώς», το 1985. Ειδίκευση στην Νευρολογία στο Αιγινήτειο και λήψη του τίτλου της Νευρολόγου, το 1992. Από το 1992-1996 Άμισθη Επιστημονική Συνεργάτης της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής, ΕΚΠΑ και στην συνέχεια Έμμισθη Επιστημονική Συνεργάτης μέχρι το 2004, οπότε και εξελέγη Λέκτορας και στην συνέχεια Επίκουρη Καθηγήτρια το 2010, στην ίδια κλινική. Εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής στο Αιγινήτειο με θέμα **“Μελέτη των επιπέ-**

δων βιοτίνης στο ΕΝΥ και στον ορό νευρολογικών ασθενών” σε συνεργασία με το Ραδιοανοσολογικό Τμήμα του ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ», (“Άριστα”, 1996). Μετεκπαίδευση στις μοριακές τεχνικές για την τυποποίηση των Αντιγόνων Ιστοσυμβατότητας (HLA) στο εργαστήριο του καθηγητού Terasaki, στο UCLA, στο Los Angeles και της εταιρείας Gen Trak στην Philadelphia των ΗΠΑ. Υπεύθυνη του Ανοσογενετικού Εργαστηρίου της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής μετά εγκατάστασή του και λειτουργία από την ίδια, από το 1998, με κύριο ερευνητικό ενδιαφέρον την ανοσογενετική μελέτη των αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων και κυρίως της ΣΚΠ. Το 1998 συμμετοχή ως Clinical Research Fellow στο Stroke Service του Παν/μίου Harvard, στο MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, με μετεκπαίδευση κυρίως στο NEURO-ICU. Συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Αμβούργου και το Πανεπιστήμιο του Leiden και το μεταπτυχιακό πρόγραμμα “Στρές και προαγωγή της υγείας” με υπεύθυνο τον Καθηγητή κ. Χρούσο Γεώργιο (ΙΙΕΒΕΑ, “**Στρές στην ΣΚΠ**”). Συγγραφέας πολλών ξενόγλωσσων και ελληνόγλωσσων δημοσιεύσεων με θεματολογία νευρολογία-νευροανοσολογία-ανοσογενετική και κυρίως την ΣΚΠ, μονογραφίας με τίτλο **“Ο Εγκέφαλος στην Αναγέννηση”**, μεταφράστρια βιβλίων και κεφαλαίων νευρολογίας, αρθρογράφος στον περιοδικό τύπο και συμμετοχή σε τηλεοπτικές εκπομπές με θέματα ιστορίας και φιλοσοφίας των επιστημών. Κριτής δημοσιεύσεων στο διεθνές περιοδικό Clinical Neurology and Neurosurgery και στο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Ενεργή συμμετοχή σε πολλές επιστημονικές συναντήσεις (ερευνητική εργασία, διάλεξη-ομιλία, προεδρείο, επιστημονική επιτροπή) κυρίως για την ΣΚΠ. Συνεργασία με ενδιαφερόμενους φοιτητές με πρόσφατη παρουσία στο 17ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΕΦΙΕ). Εποπτεία της διδακτορικής διατριβής ιατρού με θέμα την ανοσογενετική μελέτη της CIDP και συμμετέχουσα διπλωματικών εργασιών και διδακτορικού βιολόγου. Μέλος της ΕΝΕ και του κλάδου Νευροανοσολογίας, της Ελληνικής Ανοσολογικής Εταιρείας, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανοσογενετικής (European Federation of Immunogenetics, EFI), κλπ. Συμμετοχή στην Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής, ως εκλεγμένο μέλος του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής-Ψυχιατρικής-Νευρολογίας, το ακαδημαϊκό έτος 2008-2009. Από τον Μάιο 2011, σε συνεργασία με το τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής (κ. Δαβάκη) και την Ελληνική Εταιρεία Νευροεπιστημών (κ. Καραγωγέως) κύρια εμπνευστής και διοργανώτρια της Διεπιστημονικής Συνάντησης για την ΣΚΠ, με τίτλο **“Διάλο-**

Βασιλόπουλος Δημήτριος Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ,
Διευθυντής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής



Όνοματεπώνυμο: Δημήτριος Βασιλόπουλος του Χαριλάου
Διεύθυνση: Σπάρτης 2, Γλυφάδα 16675 (τηλ. 96.34.534), Αιγινή-
τειο Νοσοκομείο, Βασ. Σοφίας 74, Αθήνα, 115 28 (τηλ. 72.89.118)
Τόπος & Ημερομηνία Γεννήσης: Σαλαμίς, 23 Ιουνίου 1944
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος (1970), Δύο παιδιά: Σοφία
(1971) και Ελένη (1976). **Θρήσκευμα:** Χριστιανός Ορθόδοξος
Εκπαίδευση: Δημοτικό Σχολείο Σαλαμίνας (1951 - 1956), Ιωνί-
δειος Πρότυπος Σχολή Πειραιώς (1957-1962), Σχολή Πανεπιστη-
μίου Αθηνών (1962-1968). **Στρατιωτική Θητεία:** Επίκουρος Ση-
μαιοφόρος Ιατρός – Πολεμικό Ναυτικό (Οκτώβριος 1968 – Μάρτιος 1970). **Τίτλοι:** Διδάκτωρ
Πανεπιστημίου Αθηνών - Άριστα 1973, Doctor of Philosophy (Ph.D.), Edinburgh University
1977, Υφηγητής Ιατρικής Σχολής πανεπιστημίου Αθηνών 1981. **Επαγγελματικές Θέσεις:**
Πανεπιστημιακός βοηθός (1972), Πανεπιστημιακός Επιμελητής (1976), Επίκουρος Καθη-
γητής Νευρολογίας (1983), Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας (1993), Καθηγητής Νευ-
ρολογίας (1998). **Ερευνητική Δραστηριότητα:** Νευρογενετική, Νευροβιολογία, Νοσήματα
των μυών, Νευροακτινολογία. **Εκπαιδευτική Δραστηριότητα:** Συμμετοχή σε διδασκαλία της
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο. Οκτώ (8) σεμινάρια σε θέματα με-
θοδολογίας της εκπαίδευσης, Σειρά δημοσιεύσεων (περί τις 15) σε θέματα ιατρικής εκπαί-
δευσης. **Μέλος Εταιρειών:** Πρόεδρος (πρώτος) της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
(1987-1992). Πρόεδρος του Συνδέσμου Ιατρικών Γενετιστών Ελλάδας (1994-1997). Γεν.
Γραμματέας της «Διεθνούς Εταιρείας Ελλήνων Νευροεπιστημόνων» (1981-1997). Μέλος
του Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης της Ιατρικής Εκπαιδευσεως. Μέλος πολλών Ελλη-
νικών και ξένων επιστημονικών εταιρειών Νευρολογίας και Γενετικής.

Συγγραφικό Έργο

1. Βιβλία

- Γύρω από τη Νευρογένεση και τη Μυογένεση. Medipress, Αθήνα, 1978.
- Γενετική και Νευρικό Σύστημα. Λίτσας, Αθήνα, 1979.
- Γενετικά Νοσήματα και Κοινότητα. Medipress, Αθήνα, 1985.
- Έξι μαθήματα Στατιστικής. Λίτσας, Αθήνα, 1992.
- Ιογενείς Λοιμώξεις του Νευρικού Συστήματος.
(Βασιλόπουλος Δ., Καλφάκης Ν., Πάνας Μ.) Μυρεψός, Αθήνα, 1994.
- Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια
(Καλφάκης Ν., Πάνας Μ., Βασιλόπουλος Δ.) Μυρεψός, Αθήνα 1996.
- Εισαγωγικά στοιχεία στη Μοριακή Νευρογενετική. Μυρεψός, Αθήνα, 1996.
- Εισαγωγή στη Μεθοδολογία της Ιατρικής Εκπαιδευσεως. Μυρεψός, Αθήνα, 1997.

2. Συμμετοχή

- Handbook of Clinical Neurology – Vol. 43 Genetics of Schizophrenia Genetics of Criminality Genetics of Sexual
Deviations North Holland Publ, Amst; 1982.
- Principles and Practice of Medical Genetics Genetics of Presenile Dementias –Chapter 32 Churchill –
Livingstone, Edin, 1990.
- Genetics of Mental Disorders. Baillier's, London, 1996 Genetics of neurodegenerative disorders (Chap 8).
- Νόσος του Parkinson: Ερευνητικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις (επιμέλεια εκδόσεως) Roche Hellas, 1980.
- Νευρολογία (Καθ. Κ. Παπαγεωργίου & συν.) Αισθητικότητα (Κεφ. 2) Κληρονομικο-εκφυλιστικά νοσήματα (Κεφ.
7) Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 1993.

3. Εργασίες

- Ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις: 84 - (πρώτος συγγραφέας: 32 εργασίες – 45%)
- Ξενόγλωσσες ανακοινώσεις: 76
- Δημοσιεύσεις εις την Ελληνικήν : 88 - (πρώτος συγγραφέας: 37 εργασίες – 42%)
- Ανακοινώσεις εις την Ελληνικήν: 68

Βλαϊκίδης Νικόλαος *Νευρολόγος, Ψυχίατρος*



Ο Νίκος Βλαϊκίδης γεννήθηκε στη Θεσσαλονίκη το Σεπτέμβριο του 1946. Τελείωσε το Γυμνάσιο Κατερίνης το 1963 και σπούδασε Ιατρική στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης από το 1964 έως το 1970. Υπηρέτησε στο στρατό από το 1971 μέχρι το 1973 και εν συνεχεία, για ένα χρόνο συνολικά, στα αγροτικά ιατρεία Νεοχωρίου Πηλίου και Κούκου Πιερίας (1973-1974). Αμέσως μετά ειδικεύθηκε στη Νευρολογία και Ψυχιατρική στην Α΄ Ψυχιατρική και Νευρολογική Κλινική από το 1974 μέχρι το 1976. Εν συνεχεία μετεκπαιδεύτηκε στη Νευροακτινολογία στο Katharinenhospital της

Στουτγάρδης με Διευθυντή τον Καθηγητή Rudolf Bergleiter, για δύο χρόνια (1976 – 1978), οπότε διορίσθηκε Πανεπιστημιακός Βοηθός στην Α΄ Ψυχιατρική και Νευρολογική Κλινική, του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης στο Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α. Υπήρξε υπεύθυνος των Νευροακτινολογικών εξετάσεων των ασθενών της κλινικής, καθώς και του Ιατρείου της Κεφαλαλγίας από την ίδρυσή του. Το Μάρτιο του 2006 εκλέχθηκε Καθηγητής Νευρολογίας και τον Μάιο του ίδιου έτους Διευθυντής της Γ΄ Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, αναλαμβάνοντας προσωπικά τη διερεύνηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Έχει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα με περισσότερες από 30 δημοσιεύσεις στο εξωτερικό και συμμετοχή σε περισσότερα από 60 διεθνή συνέδρια και είναι μέλος πολλών Νευρολογικών Εταιρειών.

Γραβάνης Αχιλλέας *Καθηγητής Φαρμακολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Κρήτης, Ερευνητής IESL-ITE*



Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Συνεργαζόμενος Ερευνητής Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας (IESL-ITE). Πτυχίο Φαρμακευτικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών (1980), PhD Φαρμακολογίας, Παν/μιο Pierre Marie Curie Paris 6 (1983), Μεταδιδακτορικός Ερευνητής, Ιατρική Σχολή Mount Sinai Νέας Υόρκης (1983-1987). Μέλος της Διοικούσας Επιτροπής, European Pharmacology Network (1999-2003), Αντιπρόεδρος της Ελληνικής Εταιρίας Φαρμακολογίας και της Ελληνικής Εταιρίας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, Μέλος πολλών Ευρωπαϊκών Επιτροπών

Έρευνας: Συμπρόεδρος της Επιτροπής Αξιολόγησης του προγράμματος BIOMED II, Εθνικός Εμπειρογνώμων στην Επιτροπή Προγράμματος Βιοϊατρικής Έρευνας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για το FP6 (2001-2003) και το FP7 (2008-2010). Εκλεγμένο μέλος της Επιτροπής Υποτροφιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας FEBS (2007-11), Εξωτερικός Κριτής (LS5), Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας, ERC (2007). Μέλος του Συμβουλίου της Ανεξάρτητης Αρχής Διασφάλισης Ποιότητας Ανώτατης Εκπαίδευσης ΑΔΙΠ (2008-2011). Μέλος της Συντακτικής Επιτροπής και Κριτής πολλών διεθνών επιστημονικών περιοδικών. Έχει 110 διεθνείς δημοσιεύσεις που αναφέρονται στη βάση δεδομένων PubMed, (h-index: 30). Αντιπροσωπευτικές πρόσφατες δημοσιεύσεις στο Παν/μιο Κρήτης: Makrigiannakis et al, Nature Immunology 2001, Charalampopoulos et al PNAS 2004, Charalampopoulos et al FASEB J 2006, Toubanaki et al Human Mutation 2009, Lazaridis et al, PLoS Biology 2011.

Γρηγοριάδης Νικόλαος *Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Αριστοτελείου Παν/μίου, Θεσ/νίκης*



Ο κ. Νικόλαος Γρηγοριάδης είναι Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας τη Β΄ Νευρολογική κλινική, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ, του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Το ιδιαίτερο ερευνητικό του ενδιαφέρον άπτεται της Νευροανοσολογίας και είναι υπεύθυνος του ομώνυμου εργαστηρίου και του ειδικού ιατρείου πολλαπλής σκλήρυνσης στην κλινική την οποία υπηρετεί. Ο κ. Γρηγοριάδης συμμετέχει σε σημαντικό αριθμό πολυκεντρικών κλινικών μελετών για την πολλαπλή σκλήρυνση όπως επίσης και εθνικά και ευρωπαϊκά ερευνητικά προγράμματα βασικής έρευνας για ανοσιακούς μηχανισμούς νευροεκφύλισης και νευροπροστασίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα τελευταία χρόνια ασχολείται με την πλαστικότητα και τη συμπεριφορά προγονικών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος και των μεσεγχυματικών (στρωματικών) κυττάρων του μυελού των οστών στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα. Στις ερευνητικές του δραστηριότητες περιλαμβάνονται επίσης μελέτες μορίων με πιθανή ανοσοτροποποιητική και νευροπροστατευτική δράσης στο μοντέλο της αυτοάνοσης απομυελίνωσης και μελέτη της παθολογίας της εν τω βάθει φαιάς ουσίας στον εγκέφαλο ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Συνεργάζεται με κέντρα από την Ελλάδα και το εξωτερικό. Είναι συγγραφέας σε 85 δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με περισσότερες από 1200 ετεροαναφορές και μέλος 2 ευρωπαϊκών και 2 διεθνών επιστημονικών επιτροπών για την πολλαπλή σκλήρυνση. Είναι ιδρυτικό μέλος του κλάδου νευροανοσολογίας της ελληνικής νευρολογικής εταιρείας.

Δαβάκη Παναγιώτα *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας, ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Τμήματος Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α΄ Νευρολογικής Κλινικής*



Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Υπεύθυνη του Τμήματος Απομυελινωτικών Νοσημάτων της Νευρολογικής Κλινικής του Αιγιντείου Νοσοκομείου. Υπεύθυνη των Ειδικών Εξωτερικών Ιατρείων της Νευρολογικής Κλινικής του Αιγιντείου Νοσοκομείου. Απόφοιτος Pierce College High School. Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Απόκτηση ειδικότητας <νευρολογία-ψυχιατρική> στο Αιγινίτσιο Νοσοκομείο και <νευρολογία> στο Institute of Nervous Diseases, Queen Square, London. Απόκτηση υποειδικότητας <νευροπαθολογία> στο

τμήμα νευροπαθολογίας του London Middlesex Hospital Medical School. PhD Thesis on experimental brain tumours in London University. Από το 1980 μέλος της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών ως επιμελήτρια, λέκτορας, επίκουρη καθηγήτρια, αναπληρώτρια καθηγήτρια. Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της EFNS (European Federation of Neurological Societies). Μέλος του EBN (European Board of Neurology). Εκπρόσωπος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας στη WFN (World Federation of Neurology).

Δανέζης Μάνος *Επίκουρος Καθηγητής Αστροφυσικής, ΕΚΠΑ*

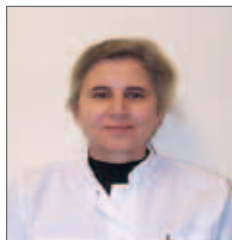


Επίκουρος Καθηγητής Αστροφυσικής, στο Τμήμα Φυσικής του Πανεπιστημίου Αθηνών Πήρε πτυχίο Μαθηματικών από το Πανεπιστήμιο Αθηνών (1974) και Δίπλωμα Προγραμματιστή Η/Υ το 1973. Εκπόνησε την διδακτορική του διατριβή στην Αστροφυσική στο Παρίσι (Observatoire de Paris) και την παρουσίασε στο Τμήμα Φυσικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (1983) με βαθμό άριστα. Τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα είναι: Φασματοσκοπική μελέτη θερμών αστέρων εκπομπής και Ενεργών Γαλαξιακών Πυρήνων, αστρικές ατμόσφαιρες, διπλά συστήματα αστέρων και Ιστορία και Φιλοσοφία των

Θετικών Επιστημών. Έχει εργασθεί στα Αστεροσκοπεία του Παρισιού και της Haute Provence, της Τεργέστης, του Κογκολύ, του Βελιγραδίου και του Κρουονερίου. Κάποια συνοπτικά στοιχεία του βιογραφικού του περιλαμβάνονται στον επόμενο πίνακα:

| | |
|--|----------|
| 1. Επιστημονικές δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά με κριτές και πρακτικά διεθνών συνεδρίων | 185 |
| 2. Βιβλία στο αντικείμενο της Αστροφυσικής, Ιστορίας και Φιλοσοφίας των Επιστημών και Κοινωνικού ενδιαφέροντος | 19 |
| 3. Μέλος επιστημονικής επιτροπής διεθνών επιστημονικών συνεδρίων | 3 |
| 4. Διοργάνωση συνεδρίων | 1 |
| 5. Συμμετοχή σε συνέδρια | 45 |
| 6. Διδακτικά Πανεπιστημιακά συγγράμματα και σημειώσεις | 7 |
| 7. Διπλωματικές εργασίες | 64 |
| 8. Επιστημονική Επιμέλεια Βιβλίων | 7 |
| 9. Επιστημονικά Documenter | 135 |
| 10. Τιμητικές διακρίσεις | 12 |
| 11. Στατιστικές Έρευνες και Δημοσκοπήσεις | 12 |
| 12. Μελέτες-εισηγήσεις | 8 |
| 13. Επιστημονικά άρθρα στον ημερήσιο και περιοδικό τύπο | 193 |
| 14. Άρθρα γενικότερου κοινωνικού ενδιαφέροντος στον ημερήσιο και περιοδικό τύπο | 116 |
| 15. Πρόσφατες προσωπικές συνεντεύξεις στον ημερήσιο, περιοδικό και ηλεκτρονικό τύπο | 41 |
| 16. Διαλέξεις | 135 |
| 17. Αναφορές στο επιστημονικό έργο | 52 |
| 18. Αναφορές στο εκδοτικό έργο | 338 |
| 19. Αναφορές στο Συνολικό έργο στο Διαδίκτυο | χιλιάδες |

Δερετζή Γεωργία *Αναπληρώτρια Διευθύντρια Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείο Παπαγεωργίου*



Διευθύντρια Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Υπεύθυνη «Ειδικού Ιατρείου Νευροανοσολογίας». Πτυχίο Ιατρικής: 1981 / Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Διδακτορική Διατριβή (Πανεπιστήμιο / Τίτλος / Έτος): Α.Π.Θ. / Μορφολογικές αλλοιώσεις βασικών γαγγλίων κατόπιν έγχυσης ουσίας Ρ στο κοιλιακό σύστημα επίμυος / 1992. Ειδικότητα: Νευρολογία (Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσ/νίκης , Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, 1988, Φορέας Αναγνώρισης:

Ιατρικός Σύλλογος Θεσσαλονίκης). **Μετεκπαίδευση:** Neuroimmunology Unit and Multiple Sclerosis Center, Neurology Department, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden (1997-1998) (Post-doctoral fellow Researcher).

Department of Immunology and Biology, Stockholm University και Department of Laboratory Medicine, Clinical Pharmacology, Karolinska Hospital (1998) (graduated courses).

Συμμετοχή σε Ερευνητικά προγράμματα (1998-2001) τα οποία υποστηρίχτηκαν από το Swedish Medical Research Council and Karolinska Institute.

Institute of Brain Research, University of Vienna (Professor H.Lassman) (8/2006-5/2007).

Νοσηλευτικό έργο: Από το 1989 μέχρι σήμερα ως Νευρολόγος σε Νευρολογικές Κλινικές Νοσοκομείων Θεσσαλονίκης (Άγιος Παύλος, Ιπποκράτειο, Παπαγεωργίου). Ερευνητικό έργο: 55 πρωτότυπες ερευνητικές μελέτες σε διεθνή επιστημονικά ιατρικά περιοδικά [Medline (PubMed)]. Επιπλέον 9 μελέτες τελούν υπό δημοσίευση [Medline (PubMed)]. Η ερευνητική της εργασία εστιάζεται σε θέματα πειραματικής και κλινικής νευροανοσολογίας με ιδιαίτερη έμφαση στο διάλογο γαστρεντερικού συστήματος και εγκεφάλου όσον αφορά στην παθογένεση νευροεκφυλιστικών/ απομυελινωτικών νόσων του νευρικού συστήματος. Εκπαιδευτικά μαθήματα σε προπτυχιακού και μεταπτυχιακού φοιτητές και ειδικευόμενους της Νευρολογίας και της Παθολογίας. Διάκριση από το European School of Neuroimmunology (ESNI, Thessaloniki 2005). Συμμετοχή ως ομιλήτρια σε Συνέδρια, Στρογγυλές Τράπεζες, Ανοικτό Πανεπιστήμιο. Οργανωτική Επιτροπή Ημερίδων, Σεμιναρίων, Συνεδρίων. Ιδρυτικό μέλος και μέλος του Διοικητικού συμβουλίου της Εθελοντικής Ομάδος «Φίλοι του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου η Αντηρίδα».

Ζούκος Ιωάννης *MD, PhD, Consultant Neurologist, St Bartholomew's Royal London Hospital and Broomfield Hospital London (UK)*



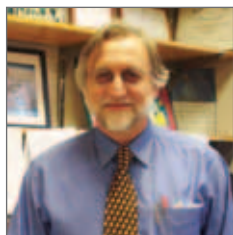
Ο Δρ. Ιωάννης Ζούκος είναι Διευθυντής Νευρολογίας στο Νοσοκομείο St Bartholomew's and Royal London και το Νοσοκομείο Broomfield του Essex. Ο Δρ Ι. Ζούκος εστιάζει το επιστημονικό του ενδιαφέρον στην νευρο-ανοσολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας και των περιφερικών νευροπαθειών. Ο Δρ Ι. Ζούκος αποφοίτησε της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1982. Εκπαιδεύτηκε για ένα χρόνο στην παιδιατρική νευρολογία στο νοσοκομείο Παί-

δων Αγία Σοφία των Αθηνών πριν μεταβεί στο Ηνωμένο Βασίλειο για παραπέρα εκπαίδευση. Εκπαιδεύτηκε στη νευρολογία ενηλίκων στο νοσοκομείο Royal Free του Λονδίνου και το Εθνικό νοσοκομείο για Νευρολογικά και Νευροχειρουργικά νοσήματα του Λονδίνου μεταξύ 1986 και 1990. Ήταν ερευνητικός fellow του καθηγητή P.K. Thomas συμμετέχοντας στο ερευνητικό πρόγραμμα μελέτης της γήρανσης του περιφερικού νευρικού συστήματος. Ο Δρ Ι. Ζούκος, ως υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών, προετοίμασε την διδακτορική του διατριβή, διδακτορικό φιλοσοφίας, μελετώντας τις νευρικές, ανοσοβιολογικές και ενδοκρινολογικές αλληλεπιδράσεις στην νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας μεταξύ 1990 και 1994 στο Ινστιτούτο της Νευρολογίας τού Λονδίνου στο Τμήμα της Νευροχημείας, Εργαστήριο σκλήρυνσης κατά πλάκας, κάτω από την επίβλεψη της καθηγήτριας M.L. Cuzner και του καθηγητή κλινικής νευρολογίας I.W. McDonald. Ο Δρ Ι. Ζούκος διορίσθηκε Διευθυντής Νευρολογίας στο νοσοκομείο King's College του Λονδίνου το 1994 όπου παρέμεινε μέχρι το 2002.

Από το 2002 κατέχει την θέση Διευθυντή της Νευρολογίας στο νοσοκομείο St Bartholomew's, Royal London, και Broomfield στο Essex. Ο Δρ Ι. Ζούκος έχει δημοσιεύσει σε ιατρικά περιοδικά άρθρα σε σχέση με την ανοσοβιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Θεοχαρίδης Θεοχάρης

Καθηγητής Φαρμακολογίας, Εσωτερικής Παθολογίας και Βιοχημείας, Δ/ντης Εργαστηρίου Μοριακής Ανοσοφαρμακολογίας & Ανακάλυψης Φαρμάκων Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Tufts Medical Center Βοστώνη, ΗΠΑ



Φοίτησε με υποτροφία στο Πανεπιστήμιο YALE (ΗΠΑ), από όπου έλαβε BA Βιολογίας, MD-Βραβείο Winternitz παθολογίας, MS και MPhil Νευροενδοκρινολογίας, και PhD Φαρμακολογίας. Έχει Δίπλωμα Global Leadership and Management του Fletcher School of Law and Diplomacy Πανεπιστημίου TUFTS. Έκανε ειδικότητα Παθολογίας στο Ιατρικό Κέντρο Νέας Αγγλίας, και ήταν Fellow στο Kennedy School of Government του Πανεπιστημίου HARVARD. Είναι Τακτικός Καθηγητής Φαρμακολογίας και Παθολογίας στο TUFTS (1995-). Διετέ-

λεσε Διευθυντής Ιατρικής Φαρμακολογίας (1986-92), και Μεταπτυχιακών Σπουδών (1992-1996). Αναγνωρίστηκε 2 φορές ως ο καλύτερος και 8 φορές στους δέκα καλύτερους καθηγητές της Ιατρικής Σχολής. Είναι μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης και της Massachusetts Medical Society, όπως και 20 διεθνών επιστημονικών εταιριών, Κλινικός Φαρμακολόγος Επιτροπής Ελέγχου Φαρμάκων Μασσαχουσέτης (1986-2012), συμμετείχε στην Επιτροπή Αξιολόγησης Βιοϊατρικής Έρευνας στην Ιταλία, και έχει τιμηθεί με >20 Βραβεία. Μελετάει τον ρόλο των μαστοκυττάρων στην φλεγμονή, ειδικά αυτισμό, σκλήρυνση κατά πλάκας, χρόνια κόπωση και νευροδερματίτιδες. Ανακάλυψε ότι το άγχος πυροδοτεί τα μαστοκύτταρα να απελευθερώσουν επιλεκτικά μεσολαβητές οι οποίοι αυξάνουν την διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, και ενεργοποιούν τα T-κύτταρα, δράσεις που αναστέλλονται από τη λουτεολίνη. Έχει συγγράψει >300 δημοσιεύσεις και την "Φαρμακολογία-Βασικές Έννοιες στην Κλινική Πράξη" (Little, Brown, 1996 και ΛΙΤΣΑΣ, 2001). Έχει 37 Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας, είναι Πρόεδρος, Theta Biomedical Consulting and Development Co. (www.thetabiomed.com) και Επιστημονικός Διευθυντής, Algonot (www.algonot.com). Στην Ελλάδα, διετέλεσε Μέλος Επιτροπής Αναβάθμισης Συστήματος Υγείας (1993-94), ΔΣ Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας (ΙΦΕΤ), όπου οργάνωσε Εργαστήριο Βιοϊσοδυναμίας Φαρμάκων (1994-2000), Πρόεδρος Διεθνούς Επιτροπής Αναβάθμισης Ιατρικής Εκπαίδευσης (1994), Συντονιστής Επιτροπής Υπουργείων Παιδείας και Υγείας για ίδρυση Πρότυπης Ιατρικής Σχολής (1995), Ανώτατου Ειδικού Επιστημονικού Συμβουλίου Υγείας (1997-2000), Εθνικού Συμβουλίου Δημόσιας Υγείας (2003-2008), Πρόεδρος Ανώτατου Υγειονομικού Συμβουλίου ΙΚΑ (1999-2002), Πρόεδρος Επιτροπής Αξιολόγησης Σχολής Βιολογίας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου (2010), και Επισκέπτης Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών (2006, 2011).

Κάππος Λουδοβίκος *Chair Neurology University Hospital Basel, Switzerland*



Grown up in Athens, Greece LK obtained his M.D. and a Diploma in Clinical Psychology from the University of Würzburg, Germany, in 1980, where he went on to specialise in Neurology and Neuroimmunology, and became Deputy Chief, Division of Clinical Neurology, Max Planck Society, Clinical Research Unit for Multiple Sclerosis. In 1990 he was elected Head of the Outpatient Department, Neurology/Neurosurgery and since 2008 Chair of Neurology at the University of Basel, Switzerland. Research interests include immunological and molecular studies in

neuroimmunological diseases, methodology and conduct of therapeutic studies mainly in the field of MS, standardization of clinical assessment, use of magnetic resonance tomography in elucidating the pathogenesis of inflammatory CNS-disease, and as tool in monitoring therapeutic studies. LK serves as chair or member in several steering committees and advisory boards of Clinical Trials and Organizations active in the field of MS and general Neurology. LK has published more than 450 original papers, reviews and book chapters.

Καραγωγέως Δόμνα *Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας, Τμήματος Ιατρικής, Παν/μίου Κρήτης*



Η Δόμνα Καραγωγέως έχει πτυχίο Βιολογίας και Χημείας από το Simmons College, Boston, Master's και Ph.D. από το Harvard University, Department of Cell and Developmental Biology. Υπήρξε μεταδιδακτορική ερευνήτρια στο εργαστήριο του Dr Tom Jessell, Howard Hughes Medical Institute, Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY., όπου και άρχισε να ασχολείται ερευνητικά με θέματα Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας. Από το 1990 υπηρετεί ως μέλος ΔΕΠ στο Ιατρικό Τμήμα του Παν. Κρήτης όπου τώρα είναι Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας-Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας και ενώ είναι Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια στο IMBB-ITE από το 1991. Τα ερευνητικά της ενδιαφέροντα εστιάζονται στην ανάπτυξη των νευραξόνων και στην μελέτη της μοριακής αρχιτεκτονικής και οργάνωσης των εμμύελων ινών σε φυσιολογικό και παθολογικό ιστό. Η ομάδα της χρησιμοποιεί κυρίως γενετικά μοντέλα για την μελέτη των επιπτώσεων γενετικής τροποποίησης πρωτεϊνών in vivo. Έχει επιβλέψει 8 διδακτορικές διατριβές ενώ άλλες 4 βρίσκονται υπό εξέλιξη. Οι δημοσιεύσεις της ανέρχονται σε 56 άρθρα σε διεθνή, υψηλής εμβέλειας επιστημονικά περιοδικά (μεταξύ των οποίων Cell, Neuron, J. Cell Biol., Nature Cell Biol., PNAS, J. Neurosci.) που έχουν τύχει άνω των 2300 ετεροαναφορών. Έχει συμμετάσχει σε 6 R&D προγράμματα της Ε.Ε. ενώ έχει η ίδια έχει συντονίσει 2 Marie Curie Host Development προγράμματα και έχει χρηματοδοτηθεί από την Αμερικανική Εταιρεία για Σκλήρυνση κατά πλάκας, την Βρετανική Εταιρεία για Σκλήρυνση κατά πλάκας, την European Association for Leucodystrophies καθώς και από ελληνικές πηγές (ΓΓΕΤ, ΥΠΕΠΘ). έχει μακροχρόνιες συνεργασίες με πολλά εργαστήρια και ερευνητικά κέντρα της Ευρώπης, ΗΠΑ και Ιαπωνίας (Τμήμα Βιολογίας της Ecole Normale Supérieure, το Πανεπιστήμιο Nagasaki, της Ιαπωνίας, INSERM U536 και U495, το Div. of Molecular Neurobiology, National Institute for Medical Research, MRC, Mill Hill, London, Department of Cell and Developmental Biology, UCL, London και το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου).

Κόλλιας Γεώργιος

Διευθυντής Ινστιτούτου Ανοσολογίας, Ερευνητικού Κέντρου “Αλέξανδρος Φλέμιγκ”



Ο κ. Κόλλιας, γεννημένος το 1958, έλαβε το πτυχίο του στη Βιολογία από το Πανεπιστήμιο Αθηνών και εκπόνησε τη διδακτορική του διατριβή στη Μοριακή Βιολογία μεταξύ 1980 και 1984 στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών της Αθήνας. Από το 1985 έως το 1989 υπήρξε μεταδιδακτορικός ερευνητής στο Laboratory of Gene Structure and Expression, National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, UK, και από το 1990-2000 δημιούργησε το Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ. Από το 2000 μέχρι το 2002, λειτούργησε ως Διευθυντής του Ινστιτούτου Ανοσολογίας

στο Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών ‘Αλέξανδρος Φλέμιγκ’, και από το 2002 μέχρι τον Απρίλιο 2010, ως Πρόεδρος και Επιστημονικός Διευθυντής του Κέντρου (www.fleming.gr/en/Kollias_CV.html). Ο κ. Κόλλιας ειδικεύεται στη δημιουργία και μελέτη ζωικών προτύπων ανοσολογικών ασθενειών του ανθρώπου και στη μοριακή και κυτταρική παθολογία. Το εργαστήριό του υποστηρίζεται από ανταγωνιστικά Ευρωπαϊκά και διεθνή ερευνητικά προγράμματα και είναι διεθνώς γνωστό για την κατανόηση μηχανισμών και προώθηση της εφαρμογής αντι-TNF θεραπειών σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Ο κ. Κόλλιας έχει δημοσιεύσει πάνω από 145 επιστημονικά άρθρα και 35 ανασκοπήσεις και σχολιασμούς. Το έργο του έχει λάβει μέχρι σήμερα άνω των 14.000 αναφορών, έχει h-index 56 (ISI) και συγκαταλέγεται μεταξύ των πλέον αναφερόμενων στην Ρευματολογία διεθνώς (www.fleming.gr/files/Publication_Analysis_Rheumatology.pdf).

Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος

*Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας
Νευροανοσολογίας, ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Γεννήθηκε στην Μάνη το 1952. Σπούδασε στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (1971-1977). Υπηρέτησε στο Υγειονομικό Σώμα του Πολεμικού Ναυτικού (1978-1980). Ειδικεύτηκε στην Νευρολογία-Ψυχιατρική στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο (1981-1983). Επιστημονικός Συνεργάτης της Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ (1983-1988). Διδακτορική Διατριβή στην επιδημιολογία της ΣΚΠ (1985-1988). Υποτροφία ΙΚΥ, 1988. Μεταπτυχιακές σπουδές στην Νευροανοσολογία στο Παν/μιο Columbia, της Νέας Υόρκης (1989-1992). Λέκτωρ Νευρολογίας στο ΕΚΠΑ το 1993 και Επίκουρος Καθηγητής από το 1997 με γνωστικό αντικείμενο Κλινική Νευρολογία-Νευροανοσολογία. Κύρια ενδιαφέροντα: Ανοσολογικές Νευροπάθειες, ΣΚΠ, Ανοσολογική Θεραπευτική και Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες. Στο εργαστήριο του υφίστανται δυνατότητες μελέτης αυτοαντισωμάτων και εκτελούνται διαγνωστικά test αντινευρωνικών αντισωμάτων και το 14-3-3 test για τις σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (Κέντρο Αναφοράς Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών – ΚΕΕΛ). Μέλος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Ανοσολογικής Εταιρείας, του ECTRIMS-Council, του EFNS-Neuroimmunology Committee, του Euro-CJD group και της American Academy of Neurology.

Ματσούκας Ιωάννης*Καθηγητής Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών*

Ο Ιωάννης Μ. Ματσούκας γεννήθηκε στην Πάτρα. Απεφοίτησε από το 1ο Γυμνάσιο Πατρών και το 1971 έλαβε το Πτυχίο Χημείας από το Πανεπιστήμιο Πατρών. Μετά την εκπλήρωση των στρατιωτικών του υποχρεώσεων το 1973 εντάχθηκε με υποτροφία στην ομάδα του Καθηγητή J. Findlay στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου New Brunswick στον Καναδά, όπου εργάστηκε στην ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων στα πλαίσια εκπόνησης διατριβής για τον τίτλο Master's. Το 1976 εντάχθηκε στην ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Δ. Θεοδωρόπουλου στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Πα-

τρών. Το 1979 αναγορεύθηκε Διδάκτωρ Χημείας με αντικείμενο διατριβής στην Πεπτιδική Σύνθεση και Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού. Από το 1981 έως το 1984 εργάστηκε ως μεταδιδακτορικός ερευνητής στα Πανεπιστήμια New Brunswick και Calgary του Καναδά και στην συνέχεια ως Επισκέπτης Καθηγητής (Visiting Professor). Η έρευνά του ήταν αντίστοιχα σε Ολική Σύνθεση (Total Synthesis), Απομόνωση-Ταυτοποίηση-Βιολογική Αξιολόγηση Φυσικών Προϊόντων (New Brunswick) και στη συνέχεια σε Πεπτιδική Σύνθεση-Φασματοσκοπική Ανάλυση-Βιολογική Αξιολόγηση της αγγειοδιασταλτικής πεπτιδικής ορμόνης Αγγειοτενσίνη (Calgary). Η εξέλιξή του στις βαθμίδες Επίκουρου, Αναπληρωτή και Καθηγητή έγινε αντίστοιχα τα έτη 1985, 1990, 1995, ενώ τα τελευταία χρόνια από το 1999 έχει υπηρετήσει το Τμήμα Χημείας ως Τομεάρχης στον Α Τομέα, Αναπληρωτής Πρόεδρος και Πρόεδρος του Τμήματος (2005-σήμερα). Τα κύρια ερευνητικά ενδιαφέροντα του Καθηγητή Ι. Ματσούκα εστιάζονται στον Ορθολογικό Σχεδιασμό (Rational Design), την Σύνθεση και Βιολογική Αξιολόγηση Πεπτιδικών Αναλόγων και Μιμπτών της Αγγειοτενσίνης, Επιτόπων της Μυελίνης και Δραστικών Αλληλουχιών του Υποδοχέα της Θρομβίνης, που εμπλέκονται αντίστοιχα στην Υπέρταση, Σκλήρυνση κατά Πλάκας και Καρκίνο. Έχει δημοσιεύσει περί τα 250 άρθρα, σε περιοδικά της ειδικότητάς του με υψηλούς δείκτες απήχησης (Impact Factor), έχει κάνει περί τις 120 Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια και είναι Συντονιστής ενός μεγάλου Δικτύου Βιοϊατρικής Έρευνας στο οποίο συμμετέχουν γνωστοί ερευνητές 25 περίπου εργαστηρίων από Ελλάδα και Εξωτερικό. Έχει επίσης συντονίσει πολλά Εθνικά και Κοινοτικά Προγράμματα Έρευνας και Ανάπτυξης Προϊόντων με Φαρμακευτικό ενδιαφέρον. Έχει δώσει σειρά διαλέξεων σε Σεμινάρια και Συνέδρια πολλών Πανεπιστημίων και Ερευνητικών Ιδρυμάτων διαφόρων χωρών και έχει αναπτύξει συνεργασίες με ονομαστά ερευνητικά Ιδρύματα σε Ελλάδα και Εξωτερικό. Έχει επιβλέψει 19 Διδακτορικά Διπλώματα, 22 Διπλώματα Ειδικεύσεως (Master's) και άνω των 100 Διπλωματικών Εργασιών τεταρτοετών φοιτητών, όλες σε πρωτότυπα ερευνητικά αντικείμενα, ενώ έχει συμμετάσχει σε άνω των 70 Συμβουλευτικές Τριμελείς Επιτροπές Παρακολούθησης Μεταπτυχιακών Φοιτητών. Έχει βραβευθεί από την Ακαδημία Αθηνών το 1999 για εξαιρετική έρευνα στον Σχεδιασμό νέας γενιάς Αντι-υπερτασικών ενώσεων για Καρδιοαγγειακές Ασθένειες και από τον Οργανισμό Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ) για Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας του που αφορά Σύνθεση Εργαστηριακών Αντικαρκινικών Ενώσεων (4/10/2004). Ο κ. Ματσούκας έχει επίσης πολλές διακρίσεις για το ερευνητικό του έργο στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Είναι γνωστός διεθνώς για την Τεχνολογία Μιμπτών Πεπτιδίων- η οποία αποτελεί μια Νέα γενιά Φαρμακευτικών Προϊόντων-και την οποία Τεχνολογία έχει αναπτύξει με τον συνεργάτη του Καθηγητή Graham Moore του Πανεπιστημίου Calgary στον Καναδά. Είναι Επικεφαλής Διεθνούς Δικτύου Βιοϊατρικής Έρευνας και Επιστημονικός Υπεύθυνος του πρωτοποριακού και ιδιαίτερα επιτυχημένου Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Ιατρική Χημεία: Σχεδιασμός και Ανάπτυξη Φαρμακευτικών Προϊόντων»

των Τμημάτων Χημείας και Φαρμακευτικής, το οποίο σε πρόσφατη αξιολόγηση ειδικών κριτών του Υπουργείου Παιδείας, κατετάγη 1ο στο Πανεπιστήμιο Πατρών μεταξύ 16 Προγραμμάτων και εκ των πρώτων Πανελλαδικά μεταξύ 160 Μεταπτυχιακών Προγραμμάτων. Το Πρόγραμμα έχει οργανώσει εννέα (9) Διεθνή Συνέδρια και έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον κορυφαίων ερευνητών από όλο τον κόσμο για το υψηλής στάθμης εκπαιδευτικό και ερευνητικό έργο που πραγματοποιεί. Η ερευνητική του δραστηριότητα έχει αποφέρει στο Πανεπιστήμιο Πατρών και στην Πόλη χρηματοδοτήσεις ύψους άνω των 6.000.000 Ε από τις οποίες έχει ωφεληθεί η Έρευνα και η Τεχνολογία στην Ελλάδα και Διεθνώς. Το ερευνητικό του έργο στο σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης (RAS) και οι Καινοτομικές Εργαστηριακές Συνθέσεις του (Σαρτάνες, Νέα Γενιά Αντι-υπερτασικών), αποτέλεσαν την βάση μιας των μεγαλύτερων επενδύσεων (1.720.000€) που έγιναν ποτέ σε ερευνητική ομάδα στην Ελλάδα, από Φαρμακευτική Εταιρεία (BIANEΞ) με στόχο την αξιοποίησή των. Η επένδυση έγινε μέσω σύστασης Τεχνοβλαστού, ELDRUG, ο οποίος στεγάζεται στο Επιστημονικό Πάρκο Πατρών και στον οποίο συμμετέχουν συνεργάτες του ερευνητές καθώς και το Πανεπιστήμιο Πατρών. Ο κ. Ματσούκας διδάσκει Οργανική Χημεία και Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, σε προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές. Είναι παντρεμένος με τρία παιδιά.

Μπαλογιάννης Σταύρος *Καθηγητής Νευρολογίας και διευθυντής Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*



Ο Σταύρος Ι. Μπαλογιάννης είναι Καθηγητής Νευρολογίας και διευθυντής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ. Έλαβεν Πτυχίον Ιατρικής εκ του ΑΠΘ το 1968 και Θεολογίας το 1979. Ανηγορεύθη διδάκτωρ της Ιατρικής το 1975 και Υφηγητής το 1979. Έλαβεν τίτλον ειδικότητας Νευρολογίας Ψυχιατρικής και Νευροπαθολογίας. Μετεξπαιδεύθη δι υποτροφιών του ΙΚΥ εις το National Hospital του Λονδίνου και εις Universite Catholique de Louvain του Βελγίου, εν συνεχεία δε εις το University of Pennsylvania των ΗΠΑ εις τον τομέα της ηλεκτρονικής μικροσκοπήσεως και της Κλινικής και Πειραματικής Νευροπαθολογίας.

Ησχολήθη ιδιαίτερος με την μελέτην της λεπτής υφής των παρεγκεφαλιδικών νοσημάτων, των εκφυλιστικών παθήσεων του Νευρικού Συστήματος, με την μελέτην της συναπτογενέσεως και της μυελινογενέσεως επί ιστοκαλλιεργειών και με την αιτοπαθγένειαν της νόσου του Alzheimer. Εδίδαξεν ως επισκέπτης Καθηγητής Κλινικήν Νευρολογίαν εις την Ιατρικήν Σχολήν του Δημοκρετίου Πανεπιστημίου, Ποιμαντικήν Ψυχολογίαν και Ψυχολογίαν εις την Θεολογικήν Σχολήν του ΑΠΘ και Νευροψυχολογίαν εις το τμήμα Ψυχολογίας της Φιλοσοφικής σχολής του ΑΠΘ. Εδίδαξεν ως επισκέπτης καθηγητής Κλινικήν Νευρολογίαν, Νευροπαθολογίαν και Ηλεκτρονικήν Μικροσκοπίαν εις τα Πανεπιστήμια Yale, Tufts και Harvard των ΗΠΑ. Το 1989 εδίδαξεν, ως μέλος διεθνούς ακαδημαϊκής αποστολής, Κλινικήν Νευρολογίαν και Νευροπαθολογίαν εις τα Πανεπιστήμια του Πεκίνου, της Σαγκάης και του Changchung της Κίνας. Μετέσχεν δι΄ εισηγήσεων και εργασιών εις άνω των 700 συνεδρίων, εν Ελλάδι και Αλλοδαπή, εις τα πλείστα των οποίων ήτο προσκεκλημένος ομιλητής. Είναι μέλος 58 Ελληνικών και ξένων Επιστημονικών Εταιρειών, Πρόεδρος της Διεθνούς Εταιρείας διά την βελτίωσιν της ποιότητος ζωής των χρονίως νευρολογικώς πασχόντων και Πρόεδρος του Πανελληνίου συνδέσμου λειτουργών υγείας εξωτερικής ιεραποστολής. Είναι μέλος της Ελληνικής Αεροπορικής Ακαδημίας. Εκπροσωπεί την Εκκλησίαν της Ελλάδος εις το Ευρωπαϊκόν Συμβούλιον Εκκλησιών επί θεμάτων (α) Βιοϊατρικής Ηθικής και (β) βιοτεχνολογίας και ηθικής της επιστημονικής ερεύνης. Συνέγραψεν 27 Βιβλία, Επτάτομον Νευρολογίαν, Τρίτομον

Κλινική Νευροπαθολογία και άνω των 650 επιστημονικών εργασιών, οι οποίες εδημοσιεύθηκαν εις Ελληνικά και Ξένα επιστημονικά περιοδικά. Ίδρυσε και οργάνωσε τρία Νοσοκομεία Ημέρας διά τους πάσχοντες εκ της νόσου του Alzheimer και συναφών ανοιγών, τα οποία λειτουργούν, διά εθελοντικής προσφοράς ιατρών, νοσηλευτών, ψυχολόγων, φυσικοθεραπευτών, καθηγητών, διδασκάλων και κοινωνικών λειτουργών εις τας Μητροπόλεις Λαγκαδά, Φλωρίνης και Βεροίας, υπό την αιγίδα των οικείων Μητροπολιτών. Ετιμήθη διά 11 χρυσών μεταλλίων υπό Μητροπόλεων της Εκκλησίας της Ελλάδος και διεθνών επιστημονικών οργανισμών. Του απενεμήθησαν τιμητικά διακρίσεις υπό του ΕΕΣ, Ιατρικών Συλλόγων και Δήμων. Υπό της Α Θ Παναγιώττος του Οικουμενικού Πατριάρχου Κωνσταντινουπόλεως. Βαρθολομαίου του απενεμήθη εις τας 30.2.03 ο τίτλος του Άρχοντος Ακτουαρίου του Οικουμενικού Θρόνου. Υπό του Ιδρύματος Αϊζενχάουερ το 1990, εξελέγη Πολίτης Πρεσβευτής (Citizen Ambassador) και καλείται, να συμμετέχη εις διεθνείς επιστημονικές αποστολάς.

Πανουτσακοπούλου Βίλη *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κυτταρικής Ανοσολογίας Ιατροβιολογικού Ινστιτούτου της Ακαδημίας Αθηνών ΙΙΒΕΑΑ*



Η Δρ. Βίλη Πανουτσακοπούλου είναι πτυχιούχος Βιολογίας από το Πανεπιστήμιο Αθηνών και ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Kenneth J. Blank, στο Medical College of Pennsylvania των Η.Π.Α.. Στη συνέχεια εργάστηκε ως μεταδιδακτορική υπότροφος και ερευνήτρια στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard, και πιο συγκεκριμένα ως μέλος της ερευνητικής ομάδας του Καθηγητή Harvey Cantor, στο Dana-Farber Cancer Institute. Έχει θέση Ερευνήτριας Β στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών και συνεχίζει στην ανοσολογική

Έρευνα με κύριο ενδιαφέρον τους μηχανισμούς ανοσολογικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια της αυτοάνοσης και της αλλεργικής απόκρισης (www.bioacademy.gr). Πρόσφατες μελέτες της ομάδας της έδειξαν για πρώτη φορά ότι η κυτταροκίνη οστεοποντίνη παράγεται κατά την αλλεργική φλεγμονή στους πνεύμονες και ότι ευθύνεται για τη διαφορική προσέλκυση συγκεκριμένων υποομάδων δενδριτικών κυττάρων (Xanthou et al., *Nature Medicine*, 2007). Επίσης, μελέτες της ομάδας της έδειξαν ότι η κυτταροκίνη ακτιβίνη Α καθοδηγεί την επαγωγή Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Semitekolou et al., *Journal of Experimental Medicine*, 2009). Η Δρ. Πανουτσακοπούλου έχει λάβει ανταγωνιστικές επιχορηγήσεις για τα ερευνητικά θέματα της ομάδας της. Μία από αυτές τις επιχορηγήσεις προέρχεται από το European Research Council (ERC-Independent Starting Grant, 2009).

Παπαδημητρίου Αλέξανδρος *Καθηγητής Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντής της Νευρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ"*



Απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Μετεκπαιδεύτηκε στο Πανεπιστήμιο Columbia και στο Πανεπιστήμιο του Μιλάνου. Διετέλεσε διευθυντής της Νευρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ερυθρός Σταυρός έως το 2002. Διατηρεί διεθνείς συνεργασίες με τα Πανεπιστήμια Μιλάνου, Columbia Νέας Υόρκης, το Ινστιτούτο Νευρολογίας του Λονδίνου και το Ινστιτούτο Νευρολογίας Κύπρου. Είναι τακτικός Καθηγητής Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από το 2001. Συντονιστής της Νευρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου "Ερρίκος Ντυνάν" από το 2002. Τα τελευταία

ερευνητικά του ενδιαφέροντα εστιάζονται στη νόσο Parkinson, στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας και στα μυϊκά νοσήματα. Ο κύριος Παπαδημητρίου έχει πλούσια εκπαιδευτική ερευνητική και οργανωτική εμπειρία. Είναι: Ιδρυτής του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς για τις Μεταβολικές Μυοπάθειες. Ιδρυτής του Εργαστηρίου Νευρογενετικής στο Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός. Ιδρυτικό μέλος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τα Μυϊκά Νοσήματα. Διετέλεσε αντιπρόσωπος της Ελλάδος στην Ευρωπαϊκή Ένωση για ALS. Αναπληρωτής πρόεδρος του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας. Πρόεδρος πολλαπλών του Υπουργείου Υγείας. Πρόεδρος οργανωτικής επιτροπής διαφόρων διεθνών συνεδρίων. Μέλος της Ευρωπαϊκής Νευρολογικής Εταιρείας. Μέλος της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρείας. Έχει πολλές δημοσιεύσεις σε έγκυρα ξένα περιοδικά με υψηλό δείκτη εμπέλειας (μέσο impact factor-3 14) και οι εργασίες έχουν μεγάλη διεθνή αναγνώριση (citation index-1 385).

Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης *Καθηγητής Νευρολογίας Παν/μίου Πατρών*



Ο κ. Παπαθανασόπουλος κατάγεται από την Πάτρα, όπου και ολοκλήρωσε την εγκύκλια εκπαίδευσή του. Ακολούθως σπούδασε την Ιατρική στο Πανεπιστήμιο Freiburg Γερμανίας, από όπου αποφοίτησε το 1977. Προηγουμένως παρακολούθησε στο ίδιο Πανεπιστήμιο φιλολογία, φιλοσοφία, ψυχολογία και γλωσσολογία. Μετά τη στρατιωτική του θητεία και το αγροτικό, εντάχθηκε το 1981 στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Πατρών σαν Επιστημονικός Συνεργάτης. Ακολουθούν οι θητείες του ως Λέκτορα, Επίκουρου Καθηγητή, Αναπληρωτή Καθηγητή και Καθηγητή. Διευθύνει την Κλινική από τον Σεπτέμβριο του 2004. Ασχολήθηκε με την νευροφυσιολογία του οπτικού συστήματος και την Πολλαπλή Σκλήρυνση (Burden Institute, Bristol, Μεγ.Βρετανία, 1985 – 1987 και επι 8μνηνο το 2004). Η ερευνητική του ενασχόληση πέραν της Πολλαπλής Σκλήρυνσης αφορά στην Άνοια, τη Νευροψυχολογία και το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Είναι συγγραφέας πολλών επιστημονικών δημοσιεύσεων σε περιοδικά με κριτές ξενόγλωσσα και ελληνικά καθώς και άρθρων σε βιβλία και τόμους συνεδρίων, πάνω σε θέματα των ερευνητικών ενδιαφερόντων του.

Πιπερίδου Χαριτωμένη *Καθηγήτρια Νευρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης*



Η κ. Χαριτωμένη Πιπερίδου είναι απόφοιτος και διδάκτωρ του ΑΠΘ. Το διάστημα 1981-1990 ήταν διαδοχικά επιστημονική συνεργάτης της Νευρολογικής κλινικής του παραρτήματος του ΑΠΘ στην Αλεξ/λη, της Α Νευρολογικής κλινικής του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, επιμελήτρια και στη συνέχεια Διευθύντρια του ΕΣΥ της Νευρολογικής κλινικής του νοσοκομείου Αλεξ/λνς. Από το 1991 υπηρετεί στην Ιατρική Σχολή του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης στην αρχή ως λέκτορας και στην συνέχεια σε όλες τις βαθμίδες. Από το 2008 είναι καθηγήτρια Νευρολογίας του ΔΠΘ και Διευθύντρια της Πανεπιστημιακής κλινικής

του Πανεπιστημιακού Περιφερειακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης. Το ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό πεδίο που ασχολείται είναι η επιληψία, με έμφαση στην ποιότητα ζωής και η επιδημιολογία της επιληψίας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει μεταπτυχιασθεί στο κέντρο Επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πεννσυλβάνια, ΗΠΑ. Σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής στην επιληψία, μέσω προγραμμάτων, συμμετείχε σε εφαρμογή των ευρημάτων σε εκπαιδευτικά προγράμματα γονέων και εκπαιδευτικών σε σχέση με την νόσο, για την μείωση του στίγματος της νόσου. Από τις ερευνητικές δραστηριότητες έχουν προκύψει 54 δημοσιευμένες εργασίες σε διεθνή περιοδικά. Είναι μέλος της Ελληνικής και Ευρωπαϊκής Νευρολογικής Εταιρείας, του Πανελληνίου Συλλόγου κατά της Επιληψίας και εκπρόσωπος της Ελλάδος στην επιτροπή Νευροεπιδημιολογίας της European Federation of Neurological Societies.

Probert Lesley *Head of the Laboratory of Molecular Genetics at the Hellenic Pasteur Institute*



Η Lesley Probert σπούδασε Βιολογία (BSc) και Ιατρική (PhD) στο πανεπιστήμιο του Λονδίνου, ενώ εργάστηκε ως μεταδιδακτορικός ερευνητής στο Imperial College του Λονδίνου και στο Laboratory Molecular Biology του πανεπιστημίου του Cambridge με τον Dr Michael Hanley και στο Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ (ΕΙΠ) με τον Δρ. Γιώργο Κόλλια. Διευθύνει το εργαστήριο Μοριακής Γενετικής του ΕΙΠ από το 2000. Έχει 20ετή εξειδίκευση στην νευροανοσολογία και τη βιολογία της φλεγμονής, ενώ τα ερευνητικά της ενδιαφέροντα εστιάζονται στην κατανόηση

της αλληλεπίδρασης του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την εκδήλωση ασθενειών του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), καθώς και στην έρευνα των μηχανισμών της νευροπροστασίας και πλαστικότητας του νευρικού ιστού. Έχει συμμετάσχει σε πολλά ερευνητικά προγράμματα χρηματοδοτούμενα από την ευρωπαϊκή ένωση και από ελληνικά υπουργεία, καθώς και σε προκλινικές μελέτες νέων θεραπευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων. Είναι μέλος επιστημονικών και οργανωτικών επιτροπών για την ευρωπαϊκή σχολή Νευροανοσολογίας (European School for Neuroimmunology- ESNI- www.esni.org) από το 2004, ενώ είναι εκλεγμένο μέλος της διεθνούς συμβουλευτικής επιτροπής της διεθνούς εταιρίας Νευροανοσολογίας (International Society of Neuroimmunology- ISNI) από το 2008. Έχει 72 δημοσιεύσεις σε επιστημονικές επιθεωρήσεις υψηλού κύρους και πάνω από 3800 αναφορές, ενώ κατέχει και πατέντα σχετική με την ανοσοθεραπεία της ΣΚΠ. Εκτελεί χρέη κριτή για πολλές διεθνείς επιστημονικές επιθεωρήσεις και συμβούλια χρηματοδότησης ερευνών.

Ρόμπος Αντώνης *Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ, Νευροανοσολόγος, Α' Νευρολογική Κλινική*



Ο Αντώνης Ρόμπος γεννήθηκε στην Αθήνα το 1950. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1974. Έχει ειδικότητα Νευρολόγου Ψυχιάτρου από το 1982. Είναι Μέλος του Διδακτικού και Ερευνητικού Προσωπικού στη Νευρολογική Κλινική του Παν/μίου Αθηνών (Αιγινήτειο Νοσοκομείο) όπου κατέχει θέση Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας με γνωστικό αντικείμενο Κλινικής Νευροανοσολογίας. Έχει κάνει μετεκπαίδευση για συνολικά δύομιση χρόνια στο τμήμα Νευροανοσολογίας της Νευρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου της Καλιφόρνια (U.C.S.F.)

και στο τμήμα Νευροανοσολογίας του Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School των ΗΠΑ των ΗΠΑ. Υπήρξε μέλος του European Committee for Treatment and research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) για έξι χρόνια. Είναι ενεργό μέλος της ομάδος εμπειρογνομώνων (CNS- Scientific Advisory Group) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency EMA) για εξειδικευμένα θέματα νευρολογίας, και κλινικής νευροανοσολογίας και συμμετέχει στην επιστημονική συμβουλευτική ομάδα της Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA). Είναι επίσης μέλος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας και της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας.

Στεφανής Λεωνίδας *Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Διευθυντής Εργαστηρίου Νευροεκφυλιστικών Νόσων, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών*



Γέννηση στο Μοντρεάλ Καναδά 1962. Διαμονή στην Ελλάδα από το 1965. Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Αθηνών, Πτυχίο 1987. Στρατιωτική Θητεία 1987-89. Διδακτορικό από την Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών, 1992. Ειδικότητα Νευρολογίας 1995, Παν/μιο Columbia Νέας Υόρκης. Μετεκπαίδευση σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα, Παν/μιο Columbia Νέας Υόρκης, 1995-98. Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Παν/μιο Columbia Νέας Υόρκης, 1998-2003. Ερευνητής Βαθμίδας Β', Τμήμα Νευροβιολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), 2003-2006. Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και Νευροβιολογίας στην Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, 2006-σήμερα. Διευθυντής Ειδικού Εξωτερικού Ιατρείου Διαταραχών Μνήμης και Κινητικότητας, Β' Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, 2007-σήμερα. Συνεργαζόμενος Ερευνητής, Τμήμα Νευροβιολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), 2006-σήμερα. Ερευνητικό ενδιαφέρον τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα και οι μηχανισμοί νευροεκφυλισμού, με επικέντρωση στη νόσο Πάρκινσον και την α-συνουκλείνη. Συγγραφέας πολλών δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά με θεματολογία Νευροβιολογίας-Νευρολογίας. Παραλήπτης πολλαπλών ερευνητικών επιχορηγήσεων από διεθνείς και εθνικούς φορείς. Κριτής επιχορηγήσεων σε πολλαπλούς Ευρωπαϊκούς και άλλους διεθνείς οργανισμούς. Κριτής δημοσιεύσεων σε πολλά διεθνή περιοδικά, και μέλος συντακτικής επιτροπής σε δύο από αυτά (Journal of Biological Chemistry, Journal of Neuroscience).

Τάσκος Νικόλαος

*Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Αριστοτέλειο Νοσοκομείο,
Διευθυντής Β΄ Νευρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ*



Καθηγητής Νευρολογίας στο Α.Π.Θ. και από το 2006 Διευθυντής της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ. Η εξειδίκευσή μου έγινε στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβανία στη Φιλαδέλφεια των Η.Π.Α. για δύο χρόνια στη Νευροπαθολογία με ιδιαίτερη έμφαση στην παθολογία των μυών και των νεύρων αρχικά ως μεταπτυχιακός υπότροφος και στη συνέχεια σαν επισκέπτης καθηγητής. Παράλληλα εκπονήθηκε και η διδακτορική μου διατριβή στη νευρο-ογκολογία, για τη συμβολή της ανοσο-ιστοχημείας στη διάγνωση και μελέτη των νεοπλασματικών και

μη παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος του ανθρώπου Το ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό μου ενδιαφέρον είναι στη νευρο-εντατικολογία με τη χρησιμοποίηση του neuromonitoring στην παρακολούθηση και εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών με διαταραχή της συνείδησης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Το εργαστηριακό μου ενδιαφέρον εστιάζει στη μελέτη των βιοψιών του περιφερικού νευρικού συστήματος κυρίως των μυών. Είμαι συγγραφέας ενός βιβλίου κλινικής νευρολογίας και πλέον 200 εργασιών. Οι ιατροκοινωνικές μου δραστηριότητες είναι η συμμετοχή μου στον όμιλο βιοιατρικής ηθικής και δικαίου του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στα ηθικά, κοινωνικά και νομικά προβλήματα της αρχής και του τέλους της ανθρώπινης ζωής και στη συνεργασία μου με τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων για την προώθηση της δωρεάς οργάνων.

Τόλης Γεώργιος

*Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, τ. Διευθυντής
Ενδοκρινολογικού Τμήματος Ν/Μ "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΝ"*



Ο καθηγητής Γεώργιος Τόλης, MD, PhD, C.S.P.Q, FRCP είναι ακαδημαϊκός δάσκαλος και κλινικός ερευνητής. Έχει θητεύσει ως Αν. Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του McGill University, στον Καναδά, σύμβουλος στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ, κριτής για επιστημονικές επιχορηγήσεις στο Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, επισκέπτης καθηγητής στο τμήμα Νευρολογίας – Ψυχιατρικής του ΕΚΠΑ, αν. καθηγητής στην Ιατρική του ΕΚΠΑ, τακτικός καθηγητής στο Παν/μιο της Κρήτης και Διευθυντής στο τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου. Επίσης έχει

θητεύσει ως Αντιπρόεδρος στο Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ) του Υπουργείου Υγείας, μέλος του Πειθαρχικού Συμβουλίου του Υπουργείου Υγείας και μέλος της εξεταστικής επιτροπής για τη λήψη της ειδικότητας της Ενδοκρινολογίας. Έχει συμμετάσχει επίσης σε επιτροπές για την αξιολόγηση Οργανισμών του Υπουργείου Υγείας. Σήμερα είναι μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου του Εθνικού Κέντρου Ψυχικής Υγείας και Ερευνών (ΕΚΕΨΥΕ), μέλος της επιτροπής κατάρτισης της λίστας φαρμάκων στον ΕΟΦ και ερευνητής για θέματα φύλου στο Παν/μιο της Ουψάλα (Καθ.Κ.Μουρ). Ο καθηγητής Γ. Τόλης είναι συγγραφέας πολλών άρθρων στα JCI, PNAS, Ann Int Med, Am J Med, JCEM και έχει συμμετάσχει στη συγγραφή πολλών επιστημονικών συγγραμμάτων με συναδέλφους του από το McGill, το Yale, το Harvard και το NIH (Citation Index 4500). Έχει την Ελληνική και την Καναδική υπηκοότητα.

Τούλας Παναγιώτης

Νευροακτινολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής του Τμήματος Απεικόνισης του Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ-EUROMEDICA



Γεννήθηκα στη Μαζαρακιά Θεσπρωτίας στις 11-5-1958. Αποφοίτησα από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (1984). Ειδικεύτηκα επί 14 μήνες στη Γενική Χειρουργική και ακολούθως στη Γενική Ακτινολογία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (1986-1990). Εργάστηκα σαν επιστημονικός συνεργάτης (Attache) και ακολούθως ως επιμελητής (Praticien Hospitalier) στο τμήμα Νευροακτινολογίας και Επεμβατικής Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της CAEN στη Γαλλία επί 3 και πλέον έτη (1990-1993). Έλαβα το πανεπιστημιακό δίπλωμα Απεικόνισης με Μαγνητική Τομογραφία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Kremlin Bicetre του Παρισιού και παρακολούθησα τα μαθήματα κολλεγίου Επεμβατικής Ακτινολογίας υπό τον J.J. Merland. Από τον Οκτώβριο του 1993 εργάζομαι ως Επιστημονικός Διευθυντής του τμήματος Απεικόνισης στο Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Ινστιτούτο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ – EUROMEDICA.

Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



Γεννήθηκα και μαθήτευσα στην Κύπρο. Μετά την αποφοίτηση μου από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και την εκπαίδευσή μου για τη λήψη της ειδικότητας Νευρολογίας στο νοσοκομείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού μετεκπαιδεύτηκα σε θέματα γενετικής βάσης μυϊκών νοσημάτων στο Πανεπιστήμιο του Μιλάνου και στο Columbia University της Νέας Υόρκης. Από το 2000 είμαι μέλος ΔΕΠ του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Π.Θ.). Συμμετέχει ενεργά στην οργάνωση του Εργαστηρίου Νευρογενετικής της Νευρολογικής Κλινικής του Π.Θ. και διευθύνω το Εργαστήριο Νευρογενετικής του Ινστιτούτου Βιοϊατρικής Έρευνας & Τεχνολογίας με έδρα την Λάρισα το οποίο και οργάνωσα. Στα δύο αυτά εργαστήρια υπάρχει σήμερα η δυνατότητα γενετικής διερεύνησης του συνόλου σχεδόν των νευρολογικών νοσημάτων. Τα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα πέραν από τα μυϊκά νοσήματα την τελευταία δεκαετία στράφηκαν στην γενετική επιδημιολογία των κυριότερων νευρολογικών νοσημάτων. Η ερευνητική δραστηριότητα των δύο εργαστηρίων έχει χρηματοδοτηθεί τόσο από ελληνικούς (Υπουργείο Υγείας, ΓΓΕΤ, Επιτροπή Ερευνών Π.Θ.) όσο και διεθνείς φορείς (MJF Foundation-USA, PD Foundation-USA, Alzheimer's Association-USA, PD Foundation-USA, Ίδρυμα Προώθησης Έρευνας-Κύπρος, FP7-EU). Στις βάσεις δεδομένων εμφανίζονται πάνω από 100 δημοσιεύσεις σε peer-review περιοδικά συμπεριλαμβανομένων μερικών από τα σημαντικότερα στον νευρολογικό χώρο (JAMA, Lancet Neurol, Ann Neurol, Neurology, Arch Neurol, κλπ). Οι αναφορές στον διεθνή χώρο ξεπερνούν τις 2000 και ο h-index = 24.

Χρούσος Γεώργιος*Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ, Διευθυντής της Α΄ Παν/κής Παιδιατρικής Κλινικής, Νοσ. Παίδων “ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ”*

Ο Γεώργιος Χρούσος είναι Καθηγητής και Διευθυντής της Πρώτης Παιδιατρικής Κλινικής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ από το 2010 κατέχει την Έδρα της UNESCO στην Εφηβική Ιατρική (*UNESCO Chair on Adolescent Health Care*) τού ίδιου Πανεπιστημίου. Από το 2011 κατέχει την Διακεκριμένη Έδρα Τζών Κλούγκε στην Τεχνολογία και Κοινωνία, Βιβλιοθήκη του Κογκρέσου, Ουάσινγκτον, ΗΠΑ (*Kluge Distinguished Chair in Technology and Society, Library of Congress, USA*). Πριν επιστρέψει στην Ελλάδα ήταν Διευθυντής του Τμήματος Παιδιατρικής και Αναπαραγωγικής

Ενδοκρινολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και της Ανθρώπινης Ανάπτυξης στην Βηθεσά της Πολιτείας του Maryland και καθηγητής της Παιδιατρικής, Φυσιολογίας και Βιοφυσικής του Πανεπιστημίου Georgetown στην Ουάσινγκτον. Ο κ. Χρούσος έχει αναγνωρισθεί παγκοσμίως για την έρευνά του στο μοριακό σύστημα μετάδοσης του σήματος των γλυκοκορτικοειδών στο κύτταρο, στις νόσους του άξονα των επινεφριδίων και στους φυσιολογικούς και μοριακούς μηχανισμούς του στρες. Ο κ. Χρούσος έχει συνεισφέρει σημαντικά στη βιοϊατρική βιβλιογραφία και η προσφορά του έχει ανοίξει νέους ορίζοντες σε ένα φάσμα χρόνιων συμπλοκών διαταραχών του ανθρώπου, όπως η κατάθλιψη, το μεταβολικό σύνδρομο και οι αυτοάνοσες παθήσεις. Έχει συγγράψει πάνω από 650 πρωτότυπες επιστημονικές εργασίες και το έργο του έχει αναφερθεί διεθνώς σε πάνω από 56,000 επιστημονικές δημοσιεύσεις, μια αδιάψευστη μαρτυρία της σημασίας και επιρροής της έρευνάς του. Σύμφωνα με το *Institute of Scientific Information*, είναι ένας από τους πιο υψηλά αναφερόμενους επιστήμονες στον κόσμο (*ISI highly cited*) όχι μόνο στην *Κλινική Ιατρική*, αλλά και στην *Βιολογία και Βιοχημεία*, και ο υψηλότερα αναφερόμενος κλινικός παιδίατρος και ενδοκρινολόγος παγκοσμίως. Με δείκτη Hirsch 119, είναι επίσης ο μοναδικός Έλληνας ιατρός-επιστήμων που συμπεριλαμβάνεται στον κατάλογο των *ISI highly cited* στην *Κλινική Ιατρική*, που εμπεριέχει τους 250 πλέον αναφερόμενους ιατρούς-επιστήμονες στον κόσμο. Ο κ. Χρούσος είναι Master (Διδάσκαλος) του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών (*American College of Physicians*) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Ενδοκρινολογίας (*American College of Endocrinology*) και Εταίρος (Fellow) του Βασιλικού Κολλεγίου Ιατρών της Μεγάλης Βρετανίας (*Royal College of Physicians, London, UK*). Μεταξύ άλλων, είναι Επίτιμος Διδάκτωρ των Πανεπιστημίων της Λιέγης, Βέλγιο, και Ανκώνας, Ιταλία. Ο κ. Χρούσος έχει λάβει πολυάριθμα διεθνή βραβεία για το έργο του. Πρόσφατα, ο κ. Χρούσος τιμήθηκε με το *Αριστείο Μποδοσάκη* για το 2011. Είναι εκλεγμένο μέλος του Ινστιτούτου Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ (*Institute of Medicine, The National Academies, Washington, DC, USA*) και της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Επιστημών, Γραμμάτων και Τεχνών (*Academia Europaea, London, UK*).

Ωρολογάς Αναστάσιος

*Καθηγητής Νευρολόγος-Ψυχίατρος
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*



Γεννήθηκε στη Θεσσαλονίκη το 1950. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του ΑΠΘ το 1975 και αφού ειδικεύτηκε στη Νευρολογική και Ψυχιατρική του ΑΠΘ, έλαβε τον τίτλο του Νευρολόγου-Ψυχίατρου.

Το 1981 έλαβε τον τίτλο του Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ και από τότε μέχρι σήμερα εργάζεται στη Β΄ Νευρολογική Κλινική του ΑΠΘ - αρχικά ως Πανεπιστημιακός Καθηγητής και μετά ως Λέκτορας, Επίκουρος Καθηγητής, Αναπληρωτής Καθηγητής και Καθηγητής. Το 2011 έγινε Διευθυντής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ.

Έχει μετακπαιδευτεί στο Ινστιτούτο Νευρολογίας του Πανεπιστημίου του Λονδίνου με αντικείμενο την Κλινική Νευρολογία, τη Νευρολογία και τη Νευροακτινολογία. Έχει εργαστεί επίσης σαν επισκέπτης ερευνητής στο Νευροχημικό εργαστήριο του Νευροψυχιατρικού Ινστιτούτου του UCLA.

Το ερευνητικό του έργο αφορά κυρίως τη νευροχημεία, τη νευροφαρμακολογία και τη Σκλήρυνση κατά Πλάκας. Οι 245 εργασίες του έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά, πρακτικά συνεδρίων, επετηρίδες, βιβλία και διατριβές παγκοσμίως. Έχει λάβει 3 υποτροφίες από τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη.

Το 1981 οργάνωσε το Εργαστήριο Κλινικής Νευροχημείας και Νευροφαρμακολογίας της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, από το οποίο εκπονήθηκαν διδακτορικές διατριβές, βιβλία μεταπτυχιακών και επιστημονικές εργασίες. Το 1985 κατάρτισε το πρώτο ειδικό εξωτερικό ιατρείο στη Β. Ελλάδα για την πολλαπλή σκλήρυνση, στη Β΄ Νευρολογική Κλινική του ΑΠΘ. Είναι μέλος συνολικά σε 25 Ελληνικές και Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρίες και από το 1999 κατέχει τη θέση του προέδρου στην Ελληνική Εταιρία για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (www.gmss.gr)

Από το 2005 συμμετέχει στην Ειδική Υγειονομική Επιτροπή για νευροψυχικές νόσους του Υπουργείου Υγείας & Πρόνοιας, από το 2010 στην επιτροπή Κοινωνικής Πολιτικής & Υγείας και από το 2011 στην επιτροπή Ταμείου Υποστήριξης Φοιτητών.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 30 Σεπτεμβρίου 2011

17.00 - 18.00 **Εγγραφές**

18.00 - 20.00 **ΟΜΙΛΙΕΣ**

Πρόεδρος: **Δαβάκη Π.**

18.00 - 18.10 **Βασιλόπουλος Δ.**
«Επίσημη Έναρξη του Σεμιναρίου. Σύντομος Χαιρετισμός»

18.10 - 18.40 **Δαβάκη Π.**
«Εισαγωγική ομιλία εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής»

18.40 - 19.20 **Καραγωγέως Δ.**
«Αξονικές και γλοιακές πρωτεΐνες της περίσφιγξης του Ranvier ως αυτοαντιγόνα στην ΣΚΠ»

19.20 - 20.00 **Αναγνωστούλη Μ.**
«Ανοσογενετική της ΣΚΠ»

20.00 - 20.30 **Διάλειμμα**

20.30 - 21.30 **ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ**

Πρόεδρος: **Δαβάκη Π.**

Ομιλητής: **Δανέζης Μ.**
«Επιστήμη και νέος πολιτισμός»

Σάββατο 1 Οκτωβρίου 2011

09.30 - 10.10 **ΟΜΙΛΙΑ**

Πρόεδρος: **Γραβάνης Α.**

Ομιλητής: **Θεοχαρίδης Θ.**
«Ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η ευεργετική επίδραση εκλεκτικών φλαβονοειδών»

10.10 - 10.30 **Διάλειμμα**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

10.30 - 12.30

ΟΜΙΛΙΕΣ

Πρόεδροι: **Παπαθανασόπουλος Π., Δερετζή Γ.**

10.30 - 11.10

Ρόμπος Α.
«ΣΚΠ από το χθες στο αύριο»

11.10 - 11.50

Κυλινθρέας Κ.
«Η ανοσολογία της ΣΚΠ»

11.50 - 12.30

Τούλας Π.
«Νέες νευροαπεικονιστικές τεχνικές για την πρόωμη διάγνωση της ΣΚΠ»

12.30 - 12.50

Διάλειμμα

12.50 - 13.30

ΟΜΙΛΙΑ

Πρόεδρος: **Στεφανής Λ.**

Ομιλητής: **Κόλλιας Γ.**
«Νέοι μηχανισμοί και θεραπευτικοί στόχοι σε ζωικά μοντέλα ΣΚΠ»

13.30 - 15.40

Μεσημεριανή διακοπή

15.40 - 17.00

ΟΜΙΛΙΕΣ

Πρόεδροι: **Ωρολογάς Α., Βλαϊκίδης Ν.**

15.40 - 16.20

Γραβάνης Α.
«Νευροστεροειδείς αγωνιστές των υποδοχέων του NGF στη νευροπροστασία και στη νευρογένεση»

16.20 - 17.00

Πανουτσακοπούλου Β.
«Καταστολή της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας από ένα νευροστεροειδές»

17.00 - 17.20

Διάλειμμα

17.20 - 19.20

ΟΜΙΛΙΕΣ

Πρόεδροι: **Παπαδημητρίου Αλ., Σταμπουλής Ε.**

17.20 - 18.00

Ζούκος Ι.
«Νέες απόψεις για την ανοσολογία της ΣΚΠ. Γενετικές, νευρωνικές, ενδοκρινικές και περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις»

18.00 - 18.40

Τόλης Γ.
«Αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες και ΣΚΠ»

18.40 - 19.20

Χρούσος Γ.
«Στρες versus φλεγμονή και ανοσία»

21.00

Επίσημο Δείπνο

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Κυριακή 2 Οκτωβρίου 2011

09.30 - 10.50

ΟΜΙΛΙΕΣ

Πρόεδροι: **Μπαλογιάννης Στ., Χατζηγεωργίου Γ.**

09.30 - 10.10

Probert L.

«Επανεγκατάσταση περιφερικής ανοσοανοχής στα αντιγόνα του ΚΝΣ ως θεραπευτική προσέγγιση στην ΣΚΠ»

10.10 - 10.50

Ματσούκας Ι.

«Νέες κατευθύνσεις στην ανοσοθεραπεία της ΣΚΠ με την χρήση ανοσοεπικρατητικών μυελινικών πεπτιδίων: μιμητές των πεπτιδίων στην φαρμακευτική και ανοσιακή θεραπεία»

10.50 - 11.10

Διάλειμμα

11.10 - 12.30

ΟΜΙΛΙΕΣ

Πρόεδροι: **Τάσκος Ν., Πιπερίδου Χαρ.**

11.10 - 11.50

Γρηγοριάδης Ν.

«Κυτταρικές θεραπείες στην ΣΚΠ»

11.50 - 12.30

Κάππος Α.

«Νέοι θεραπευτικοί στόχοι στην ΣΚΠ»

12.30 - 13.30

**Στρογγύλη Τράπεζα
με συμμετοχή όλων των ομιλητών**

Πρόεδροι:

Κάππος Α., Γραβάνης Α.

«Διάλογοι Ελλήνων Νευροεπιστημόνων για την ΣΚΠ.
Προβληματισμοί και συμπεράσματα»

14.00

Λήξη του Σεμιναρίου

ΑΞΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΛΟΙΑΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΦΙΓΞΗΣ ΤΟΥ RANVIER ΩΣ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΣΤΗΝ ΣΚΠ

Καραγωγέως Δ.

Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας-Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας. Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Κρήτης και Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας-ΙΤΕ

Η εκτεταμένη καταστροφή της μυελίνης που συναντάται σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή των μοριακών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αξόνων και της υπερκείμενης μεμβράνης των ολιγοδενδροκυττάρων, δηλαδή της μυελίνης. Η διαταραχή αυτών των αξονογλοιακών αλληλεπιδράσεων μπορεί να επιφέρει τελικά δευτερογενώς τον εκφυλισμό των αξόνων. Ο εκφυλισμός των αξόνων είναι η βασική αιτία των χρόνιων αναπηριών που συνοδεύουν την ΣΚΠ και σε κάποιες περιπτώσεις ανιχνεύεται αρκετά νωρίς κατά την εξέλιξη της νόσου. Η μυελίνη γύρω από την περίσφιξη (κόμβο) του Ranvier είναι από τις πρώτες περιοχές που καταστρέφονται λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα στη ΣΚΠ. Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων ενάντια σε πρωτεΐνες του κόμβου, της παρακομβικής και της εγγύς-της-παρακομβικής περιοχής σε ασθενείς με ΣΚΠ. Υποστηρίζεται ότι τα αυτο-αντισώματα που αναγνωρίζουν πρωτεΐνες των αξόνων είτε της γλοίας μπορεί να ευθύνονται για την έμμεση ή άμεση βλάβη των αξόνων *in vivo*. Το προτεινόμενο μοντέλο περιγράφει δύο διακριτά *hits*: ένα που προκαλεί ενεργοποίηση (μόρια του άξονα σαν αυτο-αντιγόνα) και το άλλο απομυελίνωση (μόρια της μυελίνης σαν αυτο-αντιγόνα) (Derfuss et al., 2009; Rudick and Trapp, 2010). Η ομιλία θα παρουσιάσει την βασική βιολογία των αξονογλοιακών αλληλεπιδράσεων γύρω από τον κόμβο του Ranvier και την μοριακή αρχιτεκτονική των εμμέλων ινών κάτω από το πρίσμα των διαταραχών τους στην ΣΚΠ.

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΣΚΠ

Αναγνωστούλη Μ.

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, ΕΚΠΑ Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο Υπεύθυνη Ανοσογενετικού Εργαστηρίου

Η αιτιολογία της ΣΚΠ παραμένει άγνωστη, αλλά είναι βέβαιο ότι τρεις παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο για την ανάπτυξή της, το γενετικό υπόστρωμα του ασθενούς (πχ HLA), περιβαλλοντικοί παράγοντες (πχ βιταμίνη D, Epstein-Barr) και το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και η λειτουργική του κατάσταση, που εν μέρει αντανακλά και το γενετικό υπόστρωμα. Τα γονίδια του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC) εδράζονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, ενώ οι παραγόμενες από αυτά πρωτεΐνες, τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA), κατέχουν κεντρικό ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση και στην ανοσιακή απάντηση. Από τριακονταετίας και πλέον, με μελέτες σε καυκασιανούς και μη πληθυσμούς και με ορολογικές/μοριακές μεθόδους, τα τάξης II HLA και κυρίως το αλληλίο HLA-DRB1*1501 συσχετίστηκε τόσο με την αύξηση της εμφάνισης της νόσου, όσο και με πολλά άλλα κλινικά φαι-

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

νοτυπικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης, το φύλο, η κλινική πορεία, η βαρύτητα της MRI απεικόνισης και της νόσου, η ανταπόκριση στα ανοσοτροποιοποιητικά φάρμακα κλπ. Το αλληλότιπο HLA-DRB1*1501 συσχετίστηκε επίσης με ανοσολογικές παραμέτρους της νόσου, όπως η επιτοπική διασπορά, η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων, η άμεση αλληλεπίδραση με την βιτ. D κλπ. Το αλληλότιπο HLA-DRB1*1501 παίζει επίσης πρωταγωνιστικό ρόλο στις μελέτες των διαγονιδιακών ζώων στα μοντέλα της ΣΚΠ.

Στο Ανοσογενετικό Εργαστήριο της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής τυποποιούμε τα HLA τόσο με ορολογικές, όσο και με μοριακές τεχνικές, από ετών, επιβεβαιώνοντας την “χρυσή σταθερά” των ευρημάτων σε όλους τους καυκασιανούς πληθυσμούς, δηλαδή την αυξημένη συχνότητα του αλληλότιπου HLA-DRB1*1501 στην ΣΚΠ (Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 27 (2003) 835–839, Ιατρική 2006, 90(4):294—312). Αλλά έχουμε διαφοροποίηση και σε αρκετά σημεία, που αξίζουν προσοχής, ακόμη περισσότερο αν συγκρίνει κανείς τα αποτελέσματα αυτά με τα διαθέσιμα από άλλους μεσογειακούς πληθυσμούς.

Το αλληλότιπο HLA-DRB1*1501 είναι το γενετικό στοιχείο με την μεγαλύτερη επίδραση στην ΣΚΠ, από όλους τους γονιδιακούς τύπους που μελετήθηκαν μέχρι στιγμής, ακόμη και με genome-screening και αποτελεί εκείνον τον βασικό γενετικό δείκτη που χρησιμοποιείται σε κάθε κλινική ή εργαστηριακή μελέτη πλέον, με την διαστρωμάτωση των ασθενών σε φορείς (carriers) και μη-φορείς (non-carriers) σε σχέση με αυτό το αλληλότιπο. Για τον λόγο αυτό τονίζεται η ανάγκη εισαγωγής της τυποποίησης των HLA ευρέως, σε κάθε ΣΚΠ-ασθενή, ευθύς εξ΄ αρχής, στοιχείο που θα αποτελεί την βάση της σύνθεσης πολλών από τις παραμέτρους της νόσου διαχρονικά, με αποτέλεσμα την εγκαίριότερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών, με την πρώιμη και κατάλληλη επιλογή φαρμακευτικής αγωγής.

| Complex | HLA | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|---------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| MHC class | II | | | | III | | | I | | | | | |
| Region | DP | DM | DQ | DR | C4, C2, Hsp70, BF | | | B | C | E | A | G | F |
| Gene Products | DP αβ | DM αβ | DQ αβ | DR αβ | Complement proteins | Heat Shock Proteins | TNF-α TNF-β | HLA-B | HLA-C | HLA-E | HLA-A | HLA-G | HLA-F |

ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΝΕΟΣ ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΣ

Δανέζης Π.

Επίκουρος Καθηγήτης Αστροφυσικής, ΕΚΠΑ

Ο δυτικός πολιτισμός διέρχεται μια περίοδο δραματικά αυξανόμενης κοινωνικής κρίσης, η οποία συν τω χρόνω αποσαθρώνει τις παγκόσμιες κοινωνικές δομές.

Ως παράδειγμα αναφέρουμε την οικονομική κατάρρευση που βιώνουμε και η οποία δεν είναι το αίτιο αλλά το αποτέλεσμα μιας ολοκληρωτικής κατάρρευσης αξιών και ιδεών. Αυτό που καταρρέει είναι ολόκληρο το «Δυτικό Πολιτισμικό Ρεύμα» όπως αυτό διαμορφώθηκε μετά την μεγάλη επιστημονική επανάσταση του 16ου-17ου αιώνα. Η ερώτηση η οποία διατυπώνεται επίμονα αυτή την περίοδο είναι αν πρέπει ο Θετικός Επιστήμονας να απασχολείται και να ενδιαφέρεται μόνο με την στενή περιοχή της ειδικότητάς του, ή να ενδιαφέρεται συγχρόνως για

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

τα ευρύτερα κοινωνικά και πολιτισμικά δρώμενα. Για να πάρουμε θέση στο προηγούμενο ερώτημα θα πρέπει πρώτα να έχουμε απαντήσει σε στην θεμελιακή ερώτηση για αν η ανατροφή βασικών Επιστημονικών δεδομένων επηρεάζει την συγκρότηση ενός Πολιτισμικού Ρεύματος; Όπως όλοι γνωρίζουμε οι έννοιες της Ύλη της Μάζας του Χρόνου και του Χώρου αποτελούν την βάση τόσο των Θετικών επιστημών όσο και των Θρησκευτών και των Κοινωνικών Συστημάτων. Όμως οι έννοιες αυτές δεν είναι κάτι χειροπιαστά και αντικειμενικά προσδιορισμένες, αλλά φιλοσοφικά κατηγορούμενα προσδιοριζόμενα με διαφορετικούς τρόπους από διαφορετικούς πολιτισμούς. Όλοι μιλάνε για το Χρόνο την Ύλη και το Χώρο αλλά κανένας δεν μπορεί να δώσει έναν επιστημονικό ορισμό τους. Οι έννοιες αυτές είναι φιλοσοφικά κατηγορήματα. Κάθε πολιτισμική περίοδος δίνει και ένα διαφορετικό εννοιολογικό περιεχόμενο σε αυτές τις έννοιες. Φυσικό είναι το ότι αν ανατραπεί το εννοιολογικό περιεχόμενο αυτών των φυσικών εννοιών θα αλλάξει η επιστημονική βάση του δυτικού πολιτισμού και, αργά ή γρήγορα, η δομή του πολιτισμού μας. Η ανατροφή του εννοιολογικού περιεχομένου αυτών των φυσικών εννοιών έχει ήδη συντελεστεί. Οι κλασικές επιστημονικές θέσεις έχουν ανατραπεί δραματικά από τα μέσα του 19ου αιώνα. Με τον τρόπο αυτό η κατάρρευση του πυλώνα της κλασσικής επιστημονικής κοσμοθεωρίας παρασύρει σε κατάρρευση ολόκληρο το Δυτικό Πολιτισμικό Ρεύμα. Στην συζήτησή μας θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στο ερώτημα: «Είναι πραγματικότητα ότι αντιλαμβάνονται οι αισθήσεις μας ή ένα matrix, ένα δημιουργήμα του μυαλού μας;». Αν αποδείξουμε την πλάνη των αισθήσεων τότε οδηγούμαστε στην απόδειξη της πλάνης αυτού που ονομάζουμε «Ύλη». Η απόδειξη της πλάνης της «υλικότητας» αποδημεί τις προτεραιότητες του καταρρέοντα Πολιτισμού μας δημιουργώντας το υπόβαθρο ενός Νέου Πολιτισμικού ρεύματος. Βοηθεί σε αυτή την προσπάθειά μας θα είναι οι απαντήσεις και οι πειραματισμοί των Νευροεπιστημών, της κλασσικής Φυσικής, της Θεωρίας της Σχετικότητας και των Μαθηματικών και της Αστροφυσικής.

Η τελική κατάληξη της περιήγησής μας στο χώρο των Επιστημών είναι ότι Το Σύμπαν που αντιλαμβανόμαστε γύρω μας είναι μόνο μια πλαστή εικόνα μιας αόρατης και έξω από τη δυνατότητα της βιολογίας μας.. Το παρατηρούμενο Σύμπαν είναι μια ουτοπία και όχι μια απτή πραγματικότητα. Είναι σαν να είμαστε εγκλωβισμένοι μέσα στην μπουκάλια μιας συμπαντικής εικονικής πραγματικότητας και δεν έχουμε την δυνατότητα να δούμε έξω από αυτήν αλλά μόνο ότι περνάει δια μέσου του παραμορφωτικού γυαλιού. Μέσω όλων των προηγούμενων δίνουμε μια απάντηση στο αρχικό μας ερώτημα για το αν πρέπει ο Θετικός Επιστήμονας να απασχολείται και να ενδιαφέρεται μόνο με την στενή περιοχή της ειδικότητάς του, ή να ενδιαφέρεται συγχρόνως για τα ευρύτερα κοινωνικά και πολιτισμικά δρώμενα. «Ο Θετικός Επιστήμονας, στο μέτρο που παράγει επιστημονικό έργο, είτε το θέλει είτε όχι, αποτελεί παράγοντα πολιτισμικής διαμόρφωσης, επιδρώντας στο μέτρο των δυνατοτήτων του, θετικά ή αρνητικά, στην εξέλιξη τόσο της θεολογικής όσο και της κοινωνικής δομής. Ο επιστήμονας τη στιγμή της μεγάλης πολιτισμικής κρίσης πρέπει να τολμήσει να αποτελέσει τον ισχυρό βραχίονα ξεπεράσμάς της, εκφραζόμενος ελεύθερα, ασχέτως του κοινωνικού και επαγγελματικού κόστους που πολλές φορές είναι αβάσταχτο».

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΚΑΙ Η ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΚΛΕΚΤΙΚΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Θεοχαρίδης Θ.

*Καθηγητής Φαρμακολογίας, Εσωτερικής Παθολογίας και Βιοχημείας,
Δ/ντης Εργαστηρίου Μοριακής Ανοσοφαρμακολογίας & Ανακάλυψης Φαρμάκων
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Tufts Medical Center Βοστώνη, ΗΠΑ*

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) της οποίας η παθογένεια παραμένει ουσιαστικά άγνωστη. Χαρακτηριστικά της τα οποία εξακολουθούν να προβληματίζουν είναι (α) το βασικό αίτιο της πρόκλησης της φλεγμονής στον εγκέφαλο (β) αύξηση της διαπερατότητας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (BBB), (γ) η έκλυση και συμμετοχή του TNF και VEGF, και (δ) η χειροτέρευση των συμπτωμάτων μετά από οξύ άγχος.

Πρόσφατα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενώ θεωρούσαμε στην ΣΚΠ ότι κυρίως ενοχοποιούνται τα Τ-κύτταρα, συμμετέχουν ενεργά και τα μαστοκύτταρα (σιτευτικά μεταχρωματικά κύτταρα) μέσω επιλεκτικής έκλυσης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα μπορούν να παρουσιάζουν αντιγόνα και να δραστηριοποιούν ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα. Επομένως, έχουν την δυνατότητα να συμμετέχουν στην παθογένεια της φλεγμονής με διάφορους τρόπους που ήταν ως πρόσφατα άγνωστοι.

Ήμασταν οι πρώτοι το 1990 που δημοσιεύσαμε ότι τα μαστοκύτταρα μπορούν να ελέγχουν την διαπερατότητα του BBB. Στην συνέχεια δημοσιεύσαμε το 1995 ότι το πρωτεολυτικό ένζυμο τρυπτάση, το οποίο βρίσκεται αποκλειστικά στα μαστοκύτταρα, ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με ΣΚΠ.

Χρησιμοποιώντας πειραματόζωα, δείξαμε ότι το οξύ ψυχολογικό άγχος (acute restraint stress) για 30 λεπτά ήταν αρκετό για να αυξήσει την διαπερατότητα του BBB, και ότι αυτή η δράση βασίζονταν στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων από την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH). Στην συνέχεια, δημοσιεύσαμε ότι ανθρώπινα καλλιιεργούμενα μαστοκύτταρα μπορούν να πυροδοτηθούν από την CRH, όπως και από το νευροπεπίδιο Π (Substance P, SP), την νευροτενσίνη (NT) και την βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP) και να απελευθερώσουν VEGF. Επιπλέον, δείξαμε ότι ο συνδυασμός CRH και NT οδηγεί σε συνέργεια.

Πιο πρόσφατα δημοσιεύσαμε ότι τα μαστοκύτταρα έχουν την μοναδική ικανότητα να απελευθερώνουν και προ-αποθηκευμένο (σε 30-120 λεπτά) και νέο-κατασκευαζόμενο TNF (σε 24-48 ώρες) και να υπερδιεγείρουν ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα. Τέλος, δείξαμε ότι η φυσική φλαβόνη λουτεολίνη, εμπλουτισμένη σε 98% καθαρότητα από χαμομήλι, μπορεί να αναστείλει όλες αυτές τις διεργασίες. Συνεπώς, η λουτεολίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της ΣΚΠ.

Οι μελέτες αυτές χρηματοδοτήθηκαν από το NIH και από την Theta Biomedical Consulting and Development Co., Inc. (www.thetabiomed.com).

Ρόμπος Α.

*Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ, Νευροανοσολόγος,
Α΄ Νευρολογική Κλινική*

Κανείς δεν γνωρίζει από πότε ακριβώς χρονολογείται η ΣΚΠ. Η πιο παλαιά περιγραφή ίσως αρχίζει με την περίπτωση της ασθένειας της Lidwina von Schiedam από το 14ο αιώνα. Πέντε αιώνες αργότερα πιο λεπτομερή στοιχεία υπάρχουν από τη περιγραφή των εξάρσεων και υφέσεων με ποικίλες νευρολογικές εκδηλώσεις που κατέγραψε στο ημερολόγιό του ο Frederic D'Este, εγγονός του Βασιλέα Γεωργίου της Αγγλίας. Κοντά στο 1840 ο Robert Carswell και ο Jean Cruveilhier κάνουν τις πρώτες παθολογοανατομικές παρατηρήσεις και απεικονίζουν σε σχέδια τα ευρήματα που τα δημοσιεύει ο Carswell. Το 1868 ο Jean Martin Charcot επιτυγχάνει τη συσχέτιση των συμπτωμάτων με την υποκείμενη νευρολογική βλάβη ενώ στην ανάλυση των παθολογοανατομικών ευρημάτων περιγράφει την ύπαρξη των «πλακών» (sclerose en plaques). Το 1870 ο Edward Rindfleisch παρατηρεί ότι η φλεγμονή είναι εκείνη που προκαλεί τη βλάβη στα νεύρα. Ο Pierre Marie το 1884 υπερασπίζεται επίμονα την άποψη ότι την πυροδότηση της ΣΚΠ προκαλεί μια φλεγμονή από άγνωστους μικροοργανισμούς. Στο τέλος του 19ου αιώνα η πάθηση αναγνωρίζεται από τον Dr. Moxon (1873) στην Αγγλία και από τον Edward Sequin στις ΗΠΑ (1878).

Στις αρχές του εικοστού αιώνα ο Otto Marburg ισχυρίζεται ότι η τοξική δράση από το αμάλαμα των σφραγισμάτων των δοντιών στο ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε ΣΚΠ. Την ίδια όμως εποχή παράλληλα άρχισαν οι πρώτες μελέτες αντισωμάτων στο ENY αναζητώντας τα ίχνη λοιμοξιογόνου παράγοντα. Το 1933 ο Thomas Rivers δημιούργησε το πρώτο μοντέλο της πειραματικής αλλεργικής εγκεφλομυελίτιδας σε ποντίκι προκαλώντας μετά από ένεση μυελίνης μια πάθηση στο πειραματόζωο που έμοιαζε με την ΣΚΠ. Στην επόμενη δεκαετία, το 1946, κι ενώ ήταν προφανές ότι δεν υπήρχε καμία αποτελεσματική θεραπεία, η Sylvia Lawry ευαισθητοποιημένη από την περίπτωση του αδελφού της που έπασχε από ΣΚΠ πρωτοστάτησε για τη δημιουργία της Εταιρίας ΣΚΠ στις ΗΠΑ. Η δημιουργία αυτής της εταιρίας ήταν το πρώτο βήμα για να αναπτυχθούν στα επόμενα χρόνια και μέχρι σήμερα δεκάδες εταιρείες στον πλανήτη που έχουν σαν σκοπό τα δικαιώματα και τη ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΚΠ. Το 1960 δοκιμάζεται η πρώτη αποτελεσματική θεραπεία των υποτροπών με ACTH, γεγονός που επιβεβαιώνεται με κλινική μελέτη και δημοσίευση μετά από 10 περίπου χρόνια.. Η ACTH υπήρξε η πρόδρομος παρέμβαση για αντιμετώπιση των υποτροπών που από το 1980 αντικαθίσταται από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Το 1965 περιγράφονται και εφαρμόζονται τα πρώτα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου. Παράλληλα οι διαγνωστικές τεχνικές εξελίσσονται και το 1972 εφαρμόζεται η μέθοδος των προκλητών δυναμικών από τους McDonald και M Halliday. Το 1978 η εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας μπορεί πλέον να φανερώσει κάποια πρώτα ευρήματα μεγάλων βλαβών στον εγκέφαλο. Όμως τη μεγάλη επανάσταση για τη συμβολή στη διάγνωση της νόσου φέρνει η ανακάλυψη της μαγνητικής τομογραφίας, λόγω της μεγάλης ευκρίνειας και λεπτομέρειας στην ανίχνευση των απομυελινωτικών εστιών, που πρωτοεφαρμόστηκε σε ασθενείς με ΣΚΠ το 1981 από τους R Young και M Bydder .

Με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας από την αρχή του 20ου αιώνα και πιο εντατικά μετά το 1960 οι μελέτες έχουν εστιαστεί κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και τις διαταραχές που εμφανίζονται στη ΣΚΠ. Πληθώρα κλινικών μελετών οδήγησαν στην εφαρμογή νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες παράλληλα με την ολοένα εξελισσόμενη γνώση και την

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

αποκάλυψη περισσότερων εξειδικευμένων παθολογικών μηχανισμών οδηγούν σε καινούργιους ορίζοντες, με την ελπίδα ώστε στα επόμενα χρόνια να μπορεί η ιατρική κοινότητα έχοντας αποκτήσει βαθύτερη γνώση για τη ΣΚΠ, να μπορεί να χειρίζεται τη αντιμετώπιση της και να μπορεί να αναφέρεται πλέον με μεγαλύτερη ασφάλεια στη «ριζική» θεραπεία της.

ΝΕΕΣ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΚΠ

Τούλας Π.

Νευρορακτινολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής του Τμήματος Απεικόνισης του Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ - EUROMEDICA

Η **Μαγνητική Τομογραφία** με τον καθορισμό απεικονιστικών κριτηρίων, για την ανάδειξη της πορείας (διασποράς) της νόσου τόσο στον χώρο(DIS) όσο και στον χρόνο(DIT) είναι η **εξέταση εκλογής** στην απεικόνιση της **Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας**. Αυτό οφείλεται στην μεγάλη ευαισθησία και αξιοπιστία – ακρίβεια την οποία παρουσιάζει τόσο στην διάγνωση, ανιχνεύοντας τις βλάβες, όσο και την παρακολούθηση της νόσου και της θεραπείας. Η ανάγκη για πρώιμη διάγνωση, διαφορική διάγνωση αλλά και η ασυμφωνία μεταξύ κλινικής εικόνας και πορείας της νόσου απεικονιστικά (**κλινικοαπεικονιστικό παράδοξο**) μας οδήγησε στην χρήση νεότερων αλλά και ειδικών μεθόδων στην εξέταση με Μαγνητική Τομογραφία. Απαιτείται αυξημένη **ειδικότητα** και **ευαισθησία** όσον αναφορά την διάγνωση των βλαβών καθώς και εκτίμηση της πορείας και βαρύτητας της νόσου αλλά και του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Ποσοτικές μέθοδοι

Με τις κατάλληλες ακολουθίες και με ειδικό λογισμικό υπάρχει δυνατότητα αυτόματης μέτρησης του όγκου των βλαβών σε T1 και T2 ακολουθίες καθώς και του βαθμού **ατροφίας**. Στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της εγκεφαλικής ατροφίας (τόσο της φαιάς όσο και της λευκής ουσίας) (**Voxel Based Morphometry**)

Με την τεχνική **μεταφοράς μαγνήτισης(MT)** αυξάνεται η ειδικότητα της Μαγνητικής Τομογραφίας όσο αναφορά την διάγνωση και την πορεία των απομυελινωτικών βλαβών. Αποτελεί ένα βιολογικό δείκτη επαναμυελίνωσης αλλά και ένα μέσο ανίχνευσης βλαβών στην **φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία (NAWN)**.

Απεικόνιση της διάχυσης και του τανυστή της διάχυσης (DTI)

Αποτελεί μία νέα σχετικά μέθοδο μελέτης της μικροαρχιτεκτονικής του εγκεφάλου και μπορεί να απεικονίσει τις νευρικές δεσμίδες (Tractography) καθώς και τις συνδέσεις μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου.

Η μελέτη της **διάχυσης** και της **κλασματικής ανισοτροπίας(FA)** στην λευκή ουσία καθώς και η **δεσμιδογραφία (Tractography)** δίδουν πρώιμες πληροφορίες για τις απομυελινωτικές πλάκες και την πορεία της νόσου μέσω ποσοτικής εκτίμησης της απομυελίνωσης και της νευραξονικής απώλειας.

Μελέτη αιμάτωσης πρώτης διέλευσης του εγκεφάλου (PWI)

Αποτελεί δυναμική μελέτη της **μικροκυκλοφορίας** του εγκεφάλου και μπορεί να δώσει συμπληρωματικές πληροφορίες στην διάγνωση και την διαφορική διάγνωση απομυελινωτικών βλαβών και κυρίως των ογκόμορφων.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

Μαγνητική Φασματοσκοπία

Η **In Vivo Φασματοσκοπία** αποτελεί μία σχετικά νέα μέθοδο η οποία συμβάλει τόσο στην διαφορική διάγνωση ιδίως των ογκόμορφων βλαβών όσο και στην εκτίμηση της βαρύτητας και της πορείας της νόσου. Η ποσοτική μελέτη της διαταραχής των μεταβολιτών στην παθολογική αλλά και την φαινομενικά υγιή λευκή ουσία αποτελεί μία αξιόπιστη μέθοδο παρακολούθησης της πορείας της νόσου και του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Το Ν-ακετελοασπαρτικό οξύ (**NAA**) αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη απώλειας νευρώνων. Η δυνατότητα μέτρησης του μεταβολίτη αυτού σε όλο τον εγκέφαλο αποτελεί μία μελλοντική προοπτική παρακολούθησης της νόσου με την μέθοδο αυτή.

Γίνεται παρουσίαση των μεθόδων αυτών και αξιολογείται η συμβολή στην πρόωπη διάγνωση και παρακολούθηση της ΣΚΠ.

NEW PATHOGENIC MECHANISMS AND THERAPEUTIC TARGETS IDENTIFIED IN ANIMAL MODELS OF MS

Κόλλιας Γ.

Διευθυντής Ινστιτούτου Ανοσολογίας, Ερευνητικού Κέντρου «Αλέξανδρος Φλέμινγκ»

Chronicity and relapses in autoimmune diseases including MS seem to involve defective integration of inflammatory and anti-inflammatory cues. A major cell type involved in the counter-regulation of chronic autoimmune activation is the regulatory T cell (Treg). Tregs are characterized by the expression of Forkhead box P3 (Foxp3) transcription factor, which along with CD25 (IL-2Receptor α) has a critical role in specifying and maintaining their functional program. Tregs suppress immunity either by directly affecting T cell effector function or indirectly by suppressing the function of APCs, leading to blockade of T cell activation through CTLA-4, ICOS and PD-1, the production of inhibitory cytokines such as IL-10 and TGF- β , and/or by limiting trafficking, migration and accumulation of effector and APCs to draining lymph nodes and inflammatory sites. Transfer of Tregs prevents or suppresses EAE, and their depletion exacerbates disease symptoms. Traditionally, the cytokine IL-2 is known to be essential for the survival of Tregs, while more recently TNF has gained momentum as a cytokine critical for modulating the expansion and suppressive function of Tregs. However, the specific role of TNF receptors and the cellular basis of any cross-talk mechanisms driving Treg development and function in autoimmune disease settings remain unknown.

TNF is a pleiotropic cytokine that exerts multiple proinflammatory and immunosuppressive functions acting through two TNF receptors, TNFR1 (p55) and TNFR2 (p75). TNFR1 shows an abundant expression profile and is known to promote inflammatory gene expression and apoptosis, whereas TNFR2 is expressed mainly on haematopoietic and endothelial cells, promoting gene expression and proliferation. A dual role for TNF in EAE has been revealed in TNF-deficient mice. Despite being clearly proinflammatory during disease initiation, TNF exhibits potent immune- and disease-suppressive properties at later stages of the disease, which is consistent with the disease-aggravating outcome of anti-TNF therapy in MS. Ablation of TNFR1 signaling prevents experimental induction of disease, whereas TNFR2 ablation exacerbated disease associated with enhanced inflammatory CNS infiltration, increased

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

demyelination and reduced oligodendrocyte differentiation. TNF can thus mediate both enhancing and regulatory activities in the pathogenesis of MS. However, the mechanism of immune regulation by TNF and particularly the function of TNFR2 in this process remains largely unknown. Ex vivo TNF stimulation of regulatory T cells was shown to stimulate their expansion and suppressive function in a TNFR2-dependent manner, and this activity was associated with regulatory T cell dysfunction in TNFR2 deficient models of lung carcinoma and sepsis. Moreover, a TNF/ TNFR2 feedback loop has been hypothesized to operate between effector and regulatory T cells in a T_H1/ T_H17 transfer model of diabetes mellitus. Nevertheless so far a physiologically significant cell-autonomous role of TNFR2 on regulatory T cell function has not been established.

We have addressed the cellular mechanism behind the apparent immune suppressive role of TNFR2 in an autoimmune disease setting. We first demonstrate that TNFR2-deficient mice develop exacerbated non-remitting EAE associated with reduced numbers of regulatory T cells with altered molecular signatures and impaired functions both ex vivo and in vivo. This regulatory T cell deficiency in TNFR2 null mice appears to be causative of disease exacerbation and chronicity since transfer of Tregs from WT mice developing EAE rectifies the phenotype. Notably, and in contrast to current concepts, we show using reciprocal bone-marrow transfers that expression of TNFR2 on non-hematopoietic cells is both essential and sufficient to mediate Treg proliferative and suppressive functions in vivo leading to immune regulation and disease regression. Our results provide the first direct evidence for a pathologically significant role of non-haematopoietic TNFR2 in mediating control of regulatory T cell function in an autoimmune disease setting and offer an incentive to determine whether similar dysfunctional mechanisms might explain exacerbations and relapses in human autoimmune diseases, including MS.

ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (NGF) ΜΕ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Γραβάνης Α.

Καθηγητής Φαρμακολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Κρήτης, Ερευνητής IESL - ITE

Οι νευρώνες και τα γλοιακά κύτταρα παράγουν νευροστεροειδή, με ισχυρή νευροπροστατευτική και νευροαναγεννητική δράση, η δε θορυβώδης ελάττωση των επιπέδων τους κατά τη γήρανση έχει συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νόσων. Δείξαμε πρόσφατα ότι το σημαντικότερο και πρώτα ανακαλυφθέν των νευροστεροειδών, η δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA), προστατεύει σε νανομοριακές συγκεντρώσεις τους νευρώνες από τον αποπτωτικό θάνατο (Charalampopoulos et al, PNAS 2004), μετά την ισχυρή σύνδεση του σε ειδικές μεμβρανικές θέσεις σύνδεσης (Charalampopoulos et al, FASEB J 2006), την ενεργοποίηση των προ-επιβιωτικών κινασών MEK 1/2/ERK 1/2 και PI3K/Akt, την επαγωγή των μεταγραφικών παραγόντων CREB και NFκB και τον μεταγραφικό έλεγχο των αντι-αποπτωτικών γονιδίων Bcl-2. Πρόσφατα περιγράψαμε την φύση των ειδικών θέσεων σύνδεσης της DHEA: πρόκειται για τους υποδοχείς της σημαντικότερης νευροτροφίνης, του Νευρικού Αυξητικού Παράγοντα (NGF) (Lazaridis et al, PLoS Biology 2011). Πράγματι, η DHEA ασκεί τις νευροπροστατευτικές δράσεις της μετά την άμεση ενεργοποίηση των μεμβρανικών

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

υποδοχέων του NGF, των TrkA και p75NTR, της επακόλουθης φωσφορυλίωσης του TrkA και την επαγωγή των σηματοδοτικών μονοπατιών των υποδοχέων του NGF: των κινασών Shc, Akt, and ERK 1/2 του TrkA, και των ενεργοποιητών TRAF6, RIP2 and RhoGDI του p75NTR. Η επιτυχής ενεργοποίηση των υποδοχέων του NGF οδηγεί στην επιβίωση των θετικών στους ανωτέρω υποδοχείς αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων των *ngf*^{-/-} μυών (Lazaridis et al, PLoS Biology 2011). Τα ευρήματα αυτά αποτελούν την θεωρητική βάση για ενδιαφέρουσες θεραπευτικές εφαρμογές της DHEA στη φαρμακολογία των νευροεκφυλιστικών νόσων. Εν τούτοις η DHEA δεν συνίσταται για χρόνια χορήγηση λόγω του μεταβολισμού της *in vivo* σε οιστρογόνα και ανδρογόνα. Επιπλέον η πιθανή κλινική χρήση του NGF είναι εξίσου προβληματική διότι ως πολυπεπτιδικός παράγων δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ). Πρόσφατα συνθέσαμε σειρά 17 σπιρο ανάλογων της DHEA με ισχυρή νευροπροστατευτική και νευροαναγεννητική δράση, ελεύθερων οιστρογονικών και ανδρογονικών ιδιοτήτων (Calogeropoulou et al, J Med Chem 2009). Τα ανωτέρω συνθετικά νευροστεροειδή διέρχονται τον ΑΕΦ, αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς του NGF και μιμούνται πολλές των δράσεων των NGF/DHEA. Ελέγχεται η *in vivo* δραστηριότητα τους σε πειραματικά μοντέλα νευροεκφύλισης, καθώς και στην νευρογένεση κατά την ανάπτυξη αλλά και στο ενήλικο εγκέφαλο.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΕΝΑ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΕΣ

Πανουτσακοπούλου Β.

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας Κυτταρικής Ανοσολογίας
Ιατροβιολογικού Ινστιτούτου της Ακαδημίας Αθηνών ΙΙΒΕΑΑ*

Το νευροστεροειδές δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) υπάρχει σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό και συντίθεται από τη γλοία και τους νευρώνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι η DHEA, εκτός από τις νευροπροστατευτικές της δράσεις, μπορεί να έχει και σημαντικό ανοσορυθμιστικό ρόλο. Στις μελέτες μας διερευνήσαμε εάν η DHEA, και ένα συνθετικό παράγωγο αυτής (BNN27) που δεν μεταβολίζεται σε ανδρογόνα και οιστρογόνα, είναι θεραπευτική για την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ) που είναι το μυϊκό μοντέλο για την σκλήρυνση κατά πλάκας. Η επαγωγή ΠΑΕ έγινε σε C57BL/6 μύες με ανοσοποίηση έναντι του πεπτιδίου της γλυκοπρωτεΐνης μυελίνης ολιγοδενδροκυττάρων (MOG αμινοξέα 35-55). Η καθημερινή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση των DHEA και BNN27, ξεκινώντας μετά από την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων, είχε ως αποτέλεσμα την θεραπεία της παράλυσης των πειραματοζώων, σημαντικά μικρότερο αριθμό μονοπύρηνων μονοκυττάρων στο ΚΝΣ και σημαντικά μειωμένη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό, σε σύγκριση με τους μύες της ομάδας ελέγχου. Επίσης, η χορήγηση των DHEA και BNN27 είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική επαγωγή των CD4⁺Foxp3⁺, CD4⁺IL-10⁺ και CD4⁺IL-10⁺IL-17⁺ T ρυθμιστικών υποπληθυσμών, την καταστολή των Τύπου 1 (Th1) και Τύπου 17 (Th17) αυτοδραστικών αποκρίσεων και την εξαιρετικά μειωμένη έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IFN-γ και IL-17. Παράλληλα, παρατηρήσαμε σημαντική αύξηση στην έκκριση της ανοσορυθμιστικής κυτταροκίνης IL-10 από τα T κύτταρα των συνοδών λεμφαδένων, σε σύγκριση με τους μύες της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, CD4⁺ T κύτταρα απομονωμένα από τους μύες στους οποίους είχε επαχθεί η ΠΑΕ είχε χορηγηθεί η DHEA ή το BNN27, ήταν λιγότερο παθογονικά και μετέφεραν πολύ ελαφριά ΠΑΕ μετά από τη μεταφορά τους σε C57BL/6 Rag^{-/-} αποδέκτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

Επίσης παρατηρήσαμε ότι κύτταρα (T cells, CD4+ T cells, CD11c+ cells) των μυών, στους οποίους είχε επαχθεί η ΠΑΕ και χορηγήθηκε η DHEA ή το BNN27, είχαν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες *in vivo* και θεράπευσαν την ΠΑΕ έπειτα από παθητική μεταφορά τους σε C57BL/6 μύες με κλινικά συμπτώματα. Τέλος, η DHEA και το BNN27 ήταν κατασταλτικά για την διαφοροποίηση των ανθρώπινων Th17 κυττάρων. Συμπερασματικά, η DHEA και το συνθετικό παράγωγο BNN27 καταστέλλουν την ΠΑΕ, επιδρώντας στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και επαναπρογραμματίζοντάς τα, ώστε να έχουν ανοσορυθμιστικό φαινότυπο και λειτουργίες.

NEW INSIGHTS INTO THE IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS: GENETIC, NEURAL-ENDOCRINE AND ENVIRONMENTAL INTERACTIONS

Ζούκος Ι.

MD, PhD, Consultant Neurologist, St Bartholomew's Royal London Hospital and Broomfield Hospital London (UK)

Multiple sclerosis (MS) is a putative autoimmune disorder rather a neurodegenerative disease. This is the current prevailing theory for MS supported by its pathology, the longitudinal studies of MS lesions with MRI and the extensive genetic studies linking the disease to autoimmunity genes.

The cause of MS remains unknown. However, there is strong evidence that the genetic make up of the patients (MHC and other immune response genes), environmental factors (i.e. vitamin D-sunlight, diet-gut, and smoking) and viral infections (i.e. EBV) may play a crucial role in its pathogenesis.

The expansion of our therapeutic armamentarium in MS with treatments which act as immunomodulators has enriched our understanding of the immune process in MS, involving not only the adaptive immune system but also the innate immune system and the function of the blood brain barrier (BBB).

In this presentation, we review the role of the antigen presenting cells (APCs), the major histocompatibility complexes (MHC), the co-stimulating factors, key cytokines such as IL-12 inducing TH1. We extend our observations to the role of Th17 cells activated by cytokines such as TGF- β (IL-6/IL21, IL-1 β , IL-23) and the role CD8+ cells and consider the heterogeneity of the MS immunology. We will review the role of B cells in the immune process of MS, as MS was considered to be primarily a TH1 autoimmune disorder, further underlying the complexity of the ongoing process. We refer to the importance of the BBB in keeping the brain an immune-privileged site. The heterogeneity of MS could be explained by the different actions of activated subtypes of T cells crossing the BBB resulting in a cascade of events which involve innate immunity via dendritic cells/microglia leading to a complex inflammatory and neurodegenerative pathology.

We highlight further the role of regulatory T cells such as Tr1, CD25+/FoxP3+ cells and TH3 cells upon the immune response and their immune-suppressor effect within and outside the brain.

Finally, we review the role of epitopic spreading in the inflammatory cascade and the clinical

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

presentation of MS, the contribution of the innate immune system in the disease process, involving glutamate and nitric oxide.

Following the presentation of the expanded model of the immune cascade in MS we review the modifying effect upon this cascade of:

the neural system via neurotransmitters or hormones through neural-endocrine interactions such as the activation of hypothysis pituitary adrenal axis (HPA);

sex hormones: the link between MS and gender, and the influence of hormonal changes in pregnancy on the clinical course of MS;

the genetics of the immune system as expressed within the MS population;

environmental factors such as vitamin D and its links to genetic make up of MS patients; and viral infections.

This critical review not only expands our understanding of the complex immune-pathology of MS but more importantly highlights potential sites for therapeutic intervention.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Τόλης Γ.

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας,

τ. Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος Ν/Μ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΝ»

Οι αυτοάνοσες παθήσεις ορίζονται συχνά ως τα κλινικά εκείνα σύνδρομα που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των Τ ή Β κυττάρων ή και των δύο, παρά την απουσία μίας συνυπάρχουσας λοίμωξης ή άλλης ευδιάκριτης αιτίας, αποτελώντας έτσι μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων, όπου οι διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος οδηγούν σ' ένα φάσμα παθήσεων που έχουν σαν στόχο εξειδικευμένα όργανα ή το σύνολο του οργανισμού. Παρόλο που κάθε αυτοάνοση πάθηση επηρεάζει διαφορετικά όργανα και συστήματα, έχει ήδη διατυπωθεί η υπόθεση για την ύπαρξη θεμελιωδών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν το φαινόμενο της αυτοανοσίας¹. Σύγχρονες επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει αυξημένη στατιστικά προδιάθεση των ατόμων με μία αυτοάνοση πάθηση να αναπτύξουν και άλλη. Ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης μίας δεύτερης αυτοάνοσης πάθησης μπορεί να οφείλεται στη γενετική προδιάθεση που αφορά και τις δύο παθήσεις, σ' ένα περιβαλλοντικό παράγοντα που ενεργοποιεί την έναρξη και των δύο αυτοάνοσων μηχανισμών, στη διαταραχή της ομοιοστασίας του οργανισμού από μία πάθηση που δημιουργεί την προδιάθεση για την εμφάνιση της δεύτερης πάθησης ή σε άλλο, άγνωστο προς το παρόν, κοινό μηχανισμό. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυτοάνοσες παθήσεις δημιουργούν "ομάδες". Η έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, έχει συσχετισθεί αιτιολογικά με την εξέλιξη διαφόρων αυτοανόσων παθήσεων, όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), η ΣΚΠ, η νόσος του Graves, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και η Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση². Η ΣΚΠ σύμφωνα με συνεχώς αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα φαίνεται να είναι μία αυτοάνοση πάθηση, στην οποία μεσολαβούν αυτοαντιδραστικά Τ- λεμφοκύτταρα, που στρέφονται έναντι των αυτοαντιγόνων της μυελίνης³. Ειδικότερα ορισμένες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη ταυτόχρονη επίπτωση της ΣΚΠ και της Θυροειδίτιδας Hashimoto σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, όπως επίσης και αυξημένη συν-επίπτωση της ΣΚΠ με τη νόσο του Graves. Το φαινόμενο

αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι και οι τρεις παθήσεις πιθανόν να μοιράζονται παρόμοιους μηχανισμούς παθογένειας της αυτοάνοσης διαταραχής. Επίσης οι αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς, η ψωρίαση, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, εμφανίζουν μία αυξημένη επίπτωση στους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΣΚΠ αλλά και στα ίδια τα άτομα με ΣΚΠ4-8. Πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D έχουν επίσης συσχετισθεί με τη ΣΚΠ9, τη νόσο του Graves 10 και το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 11. Επιπρόσθετα υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για την πιθανή συσχέτιση της ενδομητρίωσης με τη ΣΚΠ, τον ΣΕΛ και το σύνδρομο Sjögren 12. Δεδομένα όπως ότι η προγεστερόνη και η μifeπριστόνη σε υψηλές δόσεις δρουν συνεργικά, ώστε να εμποδίσουν την αύξηση καρκινικών κυττάρων ενδομητρίου 13, 14 και ότι η αντιφλεγμονώδης δράση των οιστρογόνων στον εγκέφαλο μεσολαβείται εκλεκτικά από τον υποδοχέα ERα, που εμποδίζει με μη γενωμικό τρόπο την ενδοκυττάρια μεταφορά του NF-κΒ 15, καθιστούν αναγκαία τη διενέργεια περισσότερων μελετών για την πλήρη διερεύνηση των κοινών ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών μεταξύ της ΣΚΠ και των αυτοάνοσων ενδοκρινικών παθήσεων, προκειμένου να εξελιχθούν τόσο οι διαγνωστικές δυνατότητες όσο και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων έναντι αυτών των νοσημάτων.

References

1. Ohsako S, Elkon KB. Apoptosis in the effector phase of autoimmune diabetes, multiple sclerosis and thyroiditis. *Cell Death Differ* 1999;6:13-21.
2. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15:737-45.
3. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S2-8.
4. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:1102-11.
5. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *The Lancet Neurology* 2006;5:924-31.
6. Lassmann H. Genetic predisposition for autoimmunity in multiple sclerosis? *The Lancet Neurology* 2006;5:897-8.
7. Petek-Balci B, Yayla V, Ozer F. Multiple sclerosis and Hashimoto thyroiditis: two cases. *Neurologist* 2005;11:301-4.
8. Deretzi G, Kountouras J, Koutlas E, et al. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece. *Multiple Sclerosis* 2010;16:1091-101.
9. Fukazawa T, Yabe I, Kikuchi S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;166:47-52.
10. Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Is Associated with Graves' Disease in the Japanese Population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:4639-43.
11. McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997;40:971-5.
12. Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Human Reproduction* 2011;26:1555-9.
13. Orbo A, Moe BT, Grønaas H, Paulssen RH. Early effects of high concentrations of progesterone and Mifepristone A gene expression study of endometrial cancer cells (Ishikawa). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2009;113:139-49.
14. Moe BT, Vereide AB, Orbo A, Jaeger R, Sager G. Levonorgestrel, medroxyprogesterone and progesterone cause a concentration-dependent reduction in endometrial cancer (Ishikawa) cell density, and high concentrations of progesterone and mifepristone act in synergy. *Anticancer Res* 2009;29:1047-52.
15. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: A therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008;29:507-19.

ENDOCRINOLOGY OF INFLAMMATION: CYTOKINES, HORMONES AND WELL-BEING

Χρούσος Γ.

Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ,

Διευθυντής της Α΄ Παν/κής Παιδιατρικής Κλινικής, Νοσ. Παίδων «Αγία Σοφία»

Like the stress response, the inflammatory reaction of an individual is crucial for survival of the self and species. Also like the stress response, inflammation is meant to be tailored to the stimulus and time-limited. A fully fledged systemic inflammatory reaction consists of activation of immune and immune accessory cells and resultant unfolding of four major programs: (1) the sickness behavior, (2) the acute phase reaction, (3) the pain -fatigue program, mediated by the afferent sensory and autonomic systems, and (4) the stress program, mediated by the stress system, i.e. the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the locus caeruleus- norepinephrine / sympathetic system. The main effector substances of the systemic inflammatory response are the inflammatory cytokines, including TNF alpha, interleukin (IL)- 1 and IL-6, several chemokines, such as IL-8, and other mediators of inflammation; the acute phase reactants, mostly of hepatic origin, such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen and plasminogen activator inhibitor 1; the effectors of the sensory afferent system, such as substance P; and those of the stress system, namely hypothalamic CRH and vasopressin, cortisol, the catecholamines norepinephrine and epinephrine, peripheral neuronal and/or immune CRH and IL-6.

Be it an inflammatory focus with spillover of inflammatory effector molecules into the systemic circulation or a truly generalized, systemic inflammatory reaction, the programs that are activated during inflammation have both synergistic and antagonistic actions with each other. For instance, the inflammatory cytokines stimulate CRP production by the liver and this effect is potentiated by glucocorticoids, which, however, also inhibit the secretion of inflammatory cytokines, bringing inflammation to a close. The sickness syndrome consists of anorexia/nausea, fatigue and/or depressed affect, somnolence, hyperalgesia, sleep disturbances, elevated temperature and an increased metabolic rate, all manifestations suppressed by the end-hormone of the stress system glucocorticoids. Yet, peripheral neuronal or immune CRH activated by stress or the inflammatory reaction, and substance P activated by the inflammatory reaction, potentiate inflammation. Through the former mechanism, stress may trigger and/or exacerbate an allergic or autoimmune inflammatory condition, such as asthma or rheumatoid arthritis.

Chronic systemic inflammation, depending upon its degree, varies from asymptomatic to mildly, to severely symptomatic. Regardless of the presence of overt symptomatology of sickness syndrome manifestations, chronic elevations of circulating inflammatory cytokines and/or activation of the stress system result in a combination of immune and metabolic disturbances, including endothelial inflammation, a Thelper 1 to Thelper 2 switch, blood hypercoagulability, dyslipidemia, insulin resistance, carbohydrate intolerance and/or diabetes type 2, hypertension and osteoporosis. The nonimmune manifestations constitute the “visceral fat” or “metabolic” syndrome, which deteriorates with time in patients with chronic inflammation and/or stress; this represents an exacerbation of a phenomenon that occurs with advancing age in both men and women. These immune and metabolic changes increase all cause mortality, primarily cardiovascular due to atherosclerosis, but also cancer- and

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

infection- related; they also cause significant morbidity, including clinically significant osteoporosis.

Chronic or intermittent but frequent inflammation due to presence of inflammatory foci, such as those in allergic rhinitis, bronchial asthma, periodontitis, Helicobacter pylori infection or multiple sclerosis, may be responsible for varying degrees and patterns of sickness syndrome manifestations and may be associated with the chronic immune, metabolic and cardiovascular complications of inflammation mentioned above.

Interestingly, adipose tissue secretes large amounts of TNF alpha and IL-6 in a neurologically, hormonally and metabolically regulated fashion. The plasma levels of these cytokines are proportional to the body mass index (BMI) and are further elevated in patients with visceral obesity. The secretion of inflammatory cytokines has a circadian pattern, with elevations in the evening and in the early morning hours. This pattern is maintained in patients with inflammatory diseases and in obese subjects, albeit at a higher level, is affected by the quality of sleep, and correlates with manifestations of the sickness syndrome. In obesity, the hypercytokinemia is associated frequently with some manifestations of the sickness syndrome, such as fatigue and somnolence, as well as of the other programs that may be activated during the inflammatory reaction. These manifestations are markedly inhibited by a TNF alpha antagonist. Thus, obesity and, especially the visceral type, can be considered a chronic inflammatory state, with many of the behavioral, immune, metabolic and cardiovascular sequelae of such a state.

ΕΠΑΝΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΤΟΥ ΚΝΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΣΚΠ

Probert L.

Head of the Laboratory of Molecular Genetics of the Hellenic Pasteur Institute

Κατά την εκδήλωση οποιασδήποτε αυτοάνοσης ασθένειας το ανοσοποιητικό σύστημα παρουσιάζει άτοπη δραστηριότητα ενάντια αντιγόνων του εαυτού. Συνήθως οι κλώνοι λεμφοκυττάρων που μπορούν να στραφούν ενάντια του οργανισμού έπρεπε να έχουν διαγραφεί, αλλά κάποια άσχετη ανοσολογική δραστηριότητα στο ΚΝΣ ή αποτυχία της αρνητικής επιλογής (negative selection) μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση απομυελίνωσης και φλεγμονής στο ΚΝΣ. Οι ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη ΣΚΠ αλλά και πολλές που βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο προκαλούν ανοσοκαταστολή. Πολλές επίσης από τις θεραπείες που βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο στοχεύουν στην γενικευμένη ανοσοκαταστολή ή στόχευση λεμφοκυττάρων ανεξάρτητα του ρόλου τους στη φλεγμονή.

Μοντέρνες προσεγγίσεις και σύγχρονες κλινικές δοκιμές έχουν λάβει υπόψη ότι η ανοσοκαταστολή έχει σοβαρές αρνητικές παρενέργειες για τον οργανισμό. Καταρχήν αφίνει απροστάτευτο τον οργανισμό χωρίς άμυνα ενάντια σε μολύνσεις από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς. Επιπλέον η αναγέννηση και επαναμυελίνωση των νευρώνων συμβαίνει καλύτερα σε περιβάλλον όπου το ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί κανονικά. Υπάρχουν άλλωστε πολλοί ερευνητές που έχουν δείξει ότι η φλεγμονή χρειάζεται για να πυροδοτήσει τη νευρική αναγέννηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

Σε μια προσπάθεια να επάγουμε επιλεκτική ανοσολογική ανοχή χρησιμοποιήσαμε έναν από τους υποδοχείς των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (ΑΠΚ) για να στοχεύσουμε τα εγκεφαλιτογόνα πεπτίδια της επιλογής μας. Ο υποδοχέας των ΑΠΚ που χρησιμοποιήσαμε για την διοχέτευση του εμβολίου είναι ο υποδοχέας της μαννόζης, ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες χρησιμοποιείται για την ενδοκυττάρωση και αντιγονοπαρουσίαση πρωτεϊνών πλούσιων σε υδατάνθρακες που περιέχονται σε παθογόνους μικροοργανισμούς και ιούς, ενώ κανόνα γενικά εγείρει ισχυρές ανοσοαποκρίσεις, περίπου 100- 100,000 φορές ισχυρότερες από ότι η απλή αντιγονοπαρουσίαση.

Ο υποδοχέας μαννάνης έχει χρησιμοποιηθεί για την στόχευση εμβολίων στο παρελθόν για τη στόχευση πεπτιδικού εμβολίου ενάντια του καρκίνου του μαστού, το οποίο μετά από πολλές καθυστερήσεις έχει δώσει θετικά αποτελέσματα στη κλινική φάση δοκιμών 3 την οποία έχει ολοκληρώσει επιτυχώς. Θελήσαμε να χρησιμοποιήσουμε τον υποδοχέα της μαννάνης ως όχημα για την στόχευση εμβολίων με πεπτίδια μυελίνης προκειμένου να διερευνήσουμε την θεραπευτική τους δράση στην πειραματική αυτοάνωση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ), το κατεξοχήν χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ.

Η κλινική εικόνα των πειραματόζων έδειξε ότι ο εμβολιασμός με πεπτίδιο MOG συζευγμένο με μαννάνη προστατεύει τα ζώα από την εκδήλωση της νόσου, τόσο αποτελεσματικά που έχουμε σχεδόν απουσία συμπτωμάτων. Ο εμβολιασμός λειτουργεί προστατευτικά ακόμα και σε θεραπευτικό πρωτόκολλο στα οποία οι δόσεις δίνονται πριν την έναρξη των συμπτωμάτων αλλά μετά την επαγωγή της νόσου. Ιστολογική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η βελτιωμένη κλινική εικόνα των ζώων συνοδεύεται από απουσία φλεγμονώδους διήθησης και απομυελινωτικών πλακών στο ΚΝΣ.

In vitro ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων με τα πεπτίδια συζευγμένα με μαννάνη και μεταφορά θεραπευτικά in vivo σε πειραματόζωο που πάσχει ήδη από ΕΑΕ βελτιώνει σημαντικά την κλινική του εικόνα και μειώνει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη νόσο. Συμπερασματικά τα πεπτίδια συζευγμένα με μαννάνη μπορούν επιτυχώς να χρησιμοποιηθούν ως εμβόλια ενάντια στο πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ. Πιθανότατα η δράση τους γίνεται μέσω της επαγωγής κυτταρικής ανέργειας ειδικής για το πεπτίδιο που χρησιμοποιείται κάθε φορά για τον εμβολιασμό.

ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΚΠ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΑΝΟΣΟΕΠΙΚΡΑΤΗΤΙΚΩΝ ΜΥΕΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ: ΜΙΜΗΤΕΣ ΤΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ματσούκας Ι.

Καθηγητής Χημείας Πανεπιστημίου Πατρών

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια προοδευτική αυτοάνωση ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που χαρακτηρίζεται από εστιασμένη φλεγμονή και απομυελινοποίηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Στην ΣΚΠ εμπλέκονται οι πρωτεΐνες MBP, PLP και MOG της πολυπρωτεϊνής Μυελίνης. Ανοσοκυρίαρχοι επίτοποι των πρωτεϊνών είναι οι πεπτιδικές σειρές MBP 83-99, PLP 139-151 & MOG 35-55, οι οποίες αποτελούν εργαλεία στο Εργαστήριο μας για τον Σχεδιασμό, την Σύνθεση και Προκλινική Αξιολόγηση συντιθεμένων αναλόγων. Γραμμικά και Κυκλικά ανάλογα, μόνα ή συζευγμέ-

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

να με μαννάνη μέσω γέφυρας (Lys/Gly)₅, έχουν αξιολογηθεί in vivo & in vitro και σε μια σειρά πειραματικών μοντέλων της ασθένειας (acute and chronic EAE). Άλλες αξιολογήσεις περιλαμβάνουν μελέτη έκκρισης κυτταροκινών TH1/TH2, σύζευξη με HLA και σταθερότητα σε πρωτεολυτικά ένζυμα. Απλές ή διπλές αλλαγές σε αμινοξέα που είναι κυρίαρχα σημεία δέσμευσης με τον υποδοχέα των εγκεφαλιτογόνων T κυττάρων (TCR) οδήγησαν σε τροποποιημένα πεπτίδια (Altered peptide Ligands, APLs) ορισμένα των οποίων είχαν την επιθυμητή TH1 ανοσολογική απόκριση. Η μαννάνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως φορέας των T κυτταρικών αντιγόνων στους υποδοχείς μαννόζης των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων επάγοντας TH1 ή TH2 ανοσοαποκρίσεις. Η ικανότητα της μαννάνης να επάγει διαφορετικές ανοσολογικές αποκρίσεις ανάλογα με τη μορφή της σύζευξης είναι ιδιαίτερης σημασίας. Η παρούσα έρευνα στοχεύει στον προσδιορισμό των κυτταρικών μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων τα πεπτιδικά ανάλογα συζευγμένα με οξειδομένη ή ανοιγμένη μαννάνη επάγουν επιθυμητές ανοσοαποκρίσεις ανοχής σε προκλινικά μοντέλα ΣΚΠ καθώς και στη σύνθεση αναλόγων με ιδιότητες εμβολίου στην ανοσοθεραπεία της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας. Αυτές οι πληροφορίες σε συνδυασμό με τα πειράματα τοξικολογικής αξιολόγησης που θα πραγματοποιηθούν θα επιτρέψουν την επιλογή του δραστικότερου αναλόγου για υποβολή φακέλου IND με στόχο την έγκριση κλινικών δοκιμών.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Γρηγοριάδης Ν.

Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Β΄ Νευρολογική κλινική, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας είναι αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία προσβάλλει κυρίως νεαρές ηλικίες και σε μεγαλύτερη αναλογία τις γυναίκες. Τα τελευταία 20 χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη δυνατότητα παρέμβασης στην εξέλιξη αλλά και τις εκδηλώσεις της νόσου με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (ιντερφερόνες β, οξική γλατιραμέρη, μονοκλωνικό αντίσωμα ναταλιζουμάμπ, φινγκολιμόδη), ανοσοκατασταλτικών (μιτοξανδρόνη, κυκλοφωσφαμίδη κλπ) αλλά και με υποστήριξη των ασθενών με βελτιωμένες συμπτωματικές θεραπείες. Παραμένει ωστόσο μια άγνωστη αιτιολογίας νόσος και ως εκ τούτου δεν μπορούμε να ομιλούμε ακόμη για δυνατότητα θεραπείας.

Τον τελευταίο καιρό καταγράφεται υψηλό ερευνητικό ενδιαφέρον για τη χρήση των αρχέγονων προγονικών κυττάρων, γνωστών υπό τον μάλλον αδόκιμο στις περισσότερες περιπτώσεις όρο "βλαστοκυττάρων", στη θεραπευτική τόσο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας όσο και για άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους όπως η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση, κακώσεις νωτιαίου μυελού κλπ. Πηγές τέτοιων κυττάρων μπορεί να είναι το ίδιο το κεντρικό σύστημα, ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το αίμα του ομφαλίου λώρου κλπ.

Από την πειραματική έρευνα γνωρίζουμε πολλά στοιχεία για τα κύτταρα αυτά όπως για παράδειγμα τη δυνατότητά τους να διαφοροποιούνται προς κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή να ασκούν ανοσοτροποποίηση μετά τη μεταμόσχευσή τους στα πειραματόζωα στα οποία προηγουμένως έχει προκληθεί πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, δηλαδή το πειραματικό μοντέλο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Παραμένουν ωστόσο πολλά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη βιολογική συμπεριφορά αυτών των πολυδύναμων κυττάρων. Τα πειραματόζωα εμφανίζουν βελτίωση της κλινικής τους εικόνας αλλά και της υποκείμενης παθολο-

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

γίας. Τα δεδομένα αυτά ωστόσο κατά κανένα τρόπο δεν επιτρέπουν επί του παρόντος τη θεώρηση των μεθόδων αυτών ως θεραπειών για τον άνθρωπο.

Η πρόοδος στην πειραματική έρευνα αλλά και η εμπειρία από προηγούμενες κυτταρικές θεραπείες όπως αυτή της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων του μυελού των οστών θα βοηθήσουν στο άμεσο μέλλον στο σχεδιασμό κλινικών μελετών οι οποίες θα αποδείξουν καταρχήν την ασφάλεια και στη συνέχεια τη δράση τους στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Πρέπει ωστόσο να απαντηθούν ερωτήματα όπως η δόση και η οδός χορήγησης, η δυνατότητα ασφαλούς παρακολούθησης της μετανάστευσης των κυττάρων αυτών μετά τη μεταμόσχευσή τους μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το ενδεχόμενο υπό ορισμένες συνθήκες να δημιουργούν ή να ευοδώνουν τη δημιουργία ή επέκταση καρκίνου, άλλων αυτοάνοσων παθήσεων κλπ. Προκειμένου δε να τις αποδεχθούμε επισήμως ως θεραπείες για τη νόσο θα πρέπει να αποδειχθεί με επιπλέον μελέτες ότι υπερέρχουν έναντι των υπάρχοντων κατά περίπτωση θεραπειών οι οποίες δεν έχουν ούτε το κόστος αλλά ούτε και την ενδεχόμενη επικινδυνότητα των κυτταρικών θεραπειών.

Συμπερασματικά, η χρήση “βλαστοκυττάρων” από οποιαδήποτε πηγή και αν προέρχονται έχει τη δυναμική της αλλά η πραγματική αξία της μένει να αποδειχθεί. Απαιτείται προσεκτική προσέγγιση από μέρους της επιστημονικής κοινότητας και εφόσον τα δεδομένα το επιτρέπουν θα ήταν χρήσιμος ο σχεδιασμός πολυκεντρικών μελετών.

NEW THERAPEUTIC TARGETS IN MS

Κάππος Α.

University Hospital Basel, Neurology and Department of Biomedicine

More than 15 years after the first approval of IFNB as treatment of relapsing MS, a new generation of disease modifying drugs is already entering daily practice.

In addition to Natalizumab some cell depleting and/or immunoregulatory monoclonal antibodies as Alemtizumab, Rituximab, Ocrelizumab or Daclizumab have shown efficacy in reducing inflammatory activity in relapsing MS in the range of >50 – 90 % .

The first oral drug, Fingolimod has now been approved in most countries of the world. Further clinical observations and the ongoing study in primary progressive MS will show if in addition to its high anti-inflammatory effects this new therapeutic principle can also address the unmet need of effective treatments against the more neurodegenerative features of the disease that accompany its steadily progressive phase. More is to come including antimetabolites like Teriflunomide and new immunomodulatory or even potentially directly neuroprotective oral compounds with innovative modes of action like BGOO12 or Laquinimod that have shown statistically significant effects both on inflammatory disease activity and progression of impairment and disability as well as MRI measures of inflammation and degeneration in recently presented or announced Phase II and III trials.

Neurologists are challenged with deciding which and when in the course of the disease these different options are best suited to the individual patient. Evidence to support these necessary decisions is emerging but is still scarce. The different efficacy profile of the available compounds as well as accompanying studies of biomarkers in controlled trials provide first hints towards differential indications that allow to better balance risks and benefits. These

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ

controlled studies have to be complemented by well designed systematic and comprehensive observational cohort studies to better define the individual profiles of the available and emerging treatments and to inform future treatment choices. The most recent results from therapeutic studies on efficacy and adverse event profiles of the new compounds treatments and emerging treatment and follow up algorithms as first steps towards individualized and phase-adapted treatment will be discussed.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τόπος-Χρόνος Σεμιναρίου

Το Σεμινάριο πραγματοποιείται από 30 Σεπτεμβρίου έως 2 Οκτωβρίου 2011, στο ξενοδοχείο Cape Sounio.

Επίσημη Γλώσσα Σεμιναρίου

Η επίσημη γλώσσα του Σεμιναρίου είναι η Ελληνική.

Ώρες Λειτουργίας Γραμματείας

Η γραμματεία του Σεμιναρίου θα λειτουργεί τις κάτωθι μέρες και ώρες:

| | |
|---------------------------------|---------------|
| Παρασκευή, 30 Σεπτεμβρίου 2011: | 17.00 – 21.30 |
| Σάββατο, 1 Οκτωβρίου 2011: | 09.00 – 20.00 |
| Κυριακή, 2 Οκτωβρίου 2011: | 09.00 – 14.30 |

Μόρια Παρακολούθησης

Στο Σεμινάριο έχουν χορηγηθεί 12 μόρια (credits) Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD).

Τεχνική Γραμματεία

Οι ομιλητές του Σεμιναρίου παρακαλούνται όπως παραδίδουν τις παρουσιάσεις τους στην Τεχνική Γραμματεία τουλάχιστον μισή ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους. Η αίθουσα του Σεμιναρίου θα παρέχει εξοπλισμό με Η/Υ για τις παρουσιάσεις.

Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

Η παράδοση των πιστοποιητικών θα γίνεται από την Γραμματεία του Σεμιναρίου, μετά την παράδοση του εντύπου αξιολόγησης, σε όλους τους εγγεγραμμένους συνέδρους την Κυριακή, 2 Οκτωβρίου 2011.

Κάρτες Συνέδρων (Badges)

Οι κάρτες των συνέδρων θα παραδίδονται από την Γραμματεία του Σεμιναρίου και θα είναι απαραίτητες για την είσοδο τους στον Συνεδριακό χώρο και στην Έκθεση καθ' όλη τη διάρκεια του Σεμιναρίου.

Δικαίωμα Συμμετοχής

Η συμμετοχή στο Σεμινάριο είναι δωρεάν για όλους τους συμμετέχοντες.

Εμπορική Έκθεση

Στον ευρύτερο χώρο του Σεμιναρίου θα λειτουργήσει έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η Οργανωτική Επιτροπή του Σεμιναρίου για την Σκλήρυνση Κατά Πλάκας ευχαριστεί θερμά για την ουσιαστική τους συμβολή στην πραγματοποίηση του Σεμιναρίου τις εταιρείες :

ΧΡΥΣΟΣ ΧΟΡΗΓΟΣ



ΧΑΛΚΙΝΟΣ ΧΟΡΗΓΟΣ



ΧΟΡΗΓΟΣ



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΕΣ



ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ





ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Σκληρό καψάκιο Καψάκιο των 16 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφάνες κέλυφος και λευκό αδιαφάνες ώμο· αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «TYO.5 mg» στο κέλυφος και δύο ακτινωδείς λωρίδες αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις Το GILENYA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τριποπιπτική νύσση σε υψηλές ενεργότητες υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα σκληρήνωση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενήλικων ασθενών: • Ασθενείς με υψηλές ενεργότητες νόσο παρά τη θεραπεία με βήτα-ιντερφερόν. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να προσδιοριστούν ως εκείνοι που δεν ανταποκρίθηκαν σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο (συνήθως τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) βήτα-ιντερφερόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους ενώ ήταν υπό θεραπεία, και (οι οποίοι παρουσιάζουν τουλάχιστον 9 υπέρλευκες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή τουλάχιστον 1 Gd προελαμβάνουσα βλάβη. Ένας «big ανταποκρινόμενος ασθενής» μπορεί επίσης να προσδιοριστεί ως ασθενής με σταθερή ή αυξημένη συχνότητα υποτροπών ή με συνεχιζόμενες σοβαρές υποτροπές, σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος. • Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα σκληρήνωση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκάλυψαν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προελαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκληρήνωση κατά πλάκας. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του GILENYA είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από τουλάχιστον δύο φορές ημερησίως. Το GILENYA μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Εάν παραρτηθεί μία δόση, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση όπως είναι προγραμματισμένη. Οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν άμεσα από ιντερφερόνη βήτα ή οξική γλαταμερίνη σε GILENYA με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν σημεία σχετιζόμενων με τη θεραπεία διαταραχών, π.χ. ουδετεροπενία. **Ειδικά πληθυσμιακά** • **Ηλικιωμένοι** Το GILENYA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2). • **Νεφρική δυσλειτουργία** Το GILENYA δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αντιστοίχως οι δόσεις σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. • **Ηπατική δυσλειτουργία** Το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αντιστοίχως οι δόσεις σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). • **Διαβητική ασθένεια** Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας και συναπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Το GILENYA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οίδημας της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται τακτική οφθαλμολογική έλεγχος για να διαγνώσκονται το οίδημα της ωχράς κηλίδας. • **Παιδιατρική πληθυσμιακά** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GILENYA σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα δεδομένα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **4.3 Αντενδείξεις** Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας. Ασθενείς που διέρχονται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατασταλμένοι από προηγούμενες θεραπείες). Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (παπατίδα, ψυματίωση). Γνωστές ενεργές κοκαϊδικές, εξαρτημένων των ασθενών με δερματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh C). Υπερτασμία και/ή διαταραχές στην δραστηριότητα ή σε κάποιο από τα έκοδο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** • **Βραδυαρρυθμία** Η έναρξη της θεραπείας με GILENYA οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα των κολποκοιλιακών αγωγισμάτων (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Ως εκ τούτου, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας. Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μέση-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως όσον υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και φθάνει στο μέγιστο περίπου σε 4-5 ώρες. Με συνέχηση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνέχηση δεν απαιτούσαν θεραπεία και απεδράσαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από τη θεραπεία. Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν καρδιακό ρυθμό σε καθιστή θέση κάτω των 55 παλμών ανά λεπτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με β-αναστολές ή σε εκείνους με ιστορικό αγωγισμάτων. Το GILENYA επίσης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με δεύτερο ή υψηλότερο βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο. Η χρήση του GILENYA σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να βασίζεται στη συνολική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου και συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω της πιθανής εμφάνισης σοβαρών διαταραχών του ρυθμού. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η συμβουλή ενός καρδιολόγου. Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξλα Ια (π.χ. κινιδίνη, δισοπυριμίδη) ή τάξλα ΙΙΙ (π.χ. αμιοδαρόνη, σταλόλ) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξλα Ια και τάξλα ΙΙ αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κολιακής ταχυκαρδίας δικης ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Εφόσον η έναρξη της θεραπείας με GILENYA οδηγεί σε επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, το GILENYA δεν πρέπει να χορηγείται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα αναστολές, ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες πιθανόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. βεραπαμίλη, διγοξίνη, αντιχολινεργικά παραγόντες ή ηλοκαρίνη), εξαιτίας των συνεργιστικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Εάν η θεραπεία διακοπεί για πάνω από 2 εβδομάδες, οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με GILENYA και πρέπει να εφαρμόζονται οι ίδιες προφυλάξεις με την έναρξη της θεραπείας. • **Διάστημα QTc** Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QTc με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρχική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTc, με το ανώτατο όριο του 90% CI $\leq 13,0$ ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης ανταποκρίσεις στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTc. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένων επιπτώσεων σημαντικών παθολογικών τύπων του QTc, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υπόλοιπο κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παραγόντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία, συγγενή παράταση του QTc, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συγχρόνηση αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων τάξλα Ια (π.χ. κινιδίνη, δισοπυριμίδη), ή τάξλα ΙΙΙ (π.χ. αμιοδαρόνη, σταλόλ). • **Λοιμώξεις** Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του GILENYA είναι η δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παραρρόσηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας με GILENYA, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδική γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοιμώξεων. Εάν επιβεβαιωθούν απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία έως την ενασφαρό, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπητο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$. Η έναρξη της θεραπείας με GILENYA πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη μέχρι την αποδομή της. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με GILENYA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς ζώστηρα (VZV), πρέπει να ελεγχθούν για αντισώματα έναντι του ιού VZV. Πριν την έναρξη της θεραπείας με GILENYA πρέπει να εξετάζεται ο εμβολιασμός των VZV αρνητικών ασθενών, κατόπιν του οποίου η έναρξη της θεραπείας με GILENYA πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλιστεί η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού. Οι επιδράσεις του GILENYA στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξηθούν τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοιμώξεων. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με GILENYA πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στο ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσρυντική διακοπή του GILENYA πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας. Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. • **Οίδημα της ωχράς κηλίδας** Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκαν κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας. Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διέρχονται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οίδημας της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκληρήνωση κατά πλάκας και συναπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται σφαιρική με σκληρήνωση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμούνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία. Η συνέχιση του GILENYA σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του GILENYA εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία με GILENYA πρέπει να διακοπεί ή όχι μετά την υποχώρηση του οίδημας της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά. • **Ηπατική λειτουργία** Σε κλινικές δοκιμές, αυξήσεις 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) των ηπατικών τρανσαμινασών ή μεγαλύτερες παρατηρήθηκαν στο 8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπητο από τη αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Η ηλικιότητα των αυξήσεων παρατηρήθηκε εντός 3-4 μηνών. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Το GILENYA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα παтолπαθία (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργή ιογενή παπατίδα μέχρι την υποχώρησή της. Πρόφρατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μέτρες φινγκολιμόδης επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας με GILENYA. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινασές πρέπει να ελεγχονται κατά τους μήνες 1, 3 και 6 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινασές αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, πρέπει να αρχίσουν συχνότεροι έλεγχοι, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χολερυθρίνης ορού και αλκαλικής φωσφορασάσης (ALP). Σε επαναλαμβανόμενη επίβλεψη των ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με GILENYA πρέπει να διακοπεί και να αναρραχτεί μόνο με την ενασφαρό των ηπατικών τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανηλεχτή ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορέξια, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελεγχονται τα ηπατικά ένζυμα και πρέπει να διακοπεί το GILENYA εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία (για παράδειγμα επίπεδα τρανσαμινασών υψηλότερα από 5πλάσια του ULN και/ή αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή όχι κάποια άλλη αιτία ηπατικής διαταραχής και από το αν τα οφέλη για τον ασθενή από την επανέναρξη της θεραπείας υπερτερούν του κινδύνου επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν GILENYA, η χορήγηση του GILENYA πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου. • **Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους** Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υσούντων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει GILENYA. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοκλωνικών κωτών απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων. • **Επίδραση στην αρτηριακή πίεση** Στις προεργαστικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται GILENYA σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε κλινικές δοκιμές στη σκληρήνωση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση των συστολικής πίεσης κατά περίπου 2 mmHg, και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτα 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διετή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναεργήθηκε με ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,1% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,8% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η

αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya. • **Επιδράσεις στο αναπνευστικό.** Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV1) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

• **Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.** Κατά την μετάβαση των ασθενών από ιντερφερόν η οξική γλατιμεράνη σε Gilenya, δεν είναι απαραίτητη περίοδος έκπλυσης, με την προϋπόθεση ότι τυχόν ανοσοολογικές επιδράσεις (π.χ. κυτταροπενία) τέτοιων θεραπειών έχουν υποχωρήσει. Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, μπορεί να υπάρξει ταυτόχρονη έκθεση, και ως εκ τούτου ταυτόχρονες ανοσολογικές δράσεις, για διάστημα έως και 2-3 μηνών μετά την διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εάν το Gilenya ξεκινήσει αμέσως. Συνενώς απαιτείται προσοχή κατά 4.5 **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων.** • **Αντινεοπλασματικές, ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποιστικές θεραπείες.** Αντινεοπλασματικές, ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποιστικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχρονίζονται λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Συνιστάται επίσης προσοχή κατά τη μετάβαση σε Gilenya ασθενών που έχουν λάβει θεραπείες μακράς διάρκειας με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η ναταλιζουμάμπη ή μιτοζανδρόνη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων. • **Εμβολιασμός.** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Gilenya, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται. • **Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία.** Η φυσιολογική έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με στενοδόλη και διλιταζέμ. Όταν η συγχρονισμένη χορηγήθηκε με στενοδόλη σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φυσιολογική, όπως αντιαρρυθμικά τάξεις Ia και III, αναστολείς διαύλων ασβεστίου όπως βεραπιδίλη ή διλιταζέμ, διγοξίνη, αντικονιναστρασιούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, συνιστάται προσοχή στην έναρξη της θεραπείας λόγω των συνεργιστικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παράγραφο 4.4). Για την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κάποια δραστική ουσία η οποία μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πρέπει να εκτιμούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη. • **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φυσιολογική.** Η φυσιολογική μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλο ένζυμο όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλει στο μεταβολισμό της. Η συγχρονισμένη φυσιολογική με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές τις εκδόσεις στη φυσιολογική και στη φωσφορική φυσιολογική (AUC). Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δυνάτον να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελλιθρομυκίνη). • **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φυσιολογικής σε άλλες δραστικές ουσίες.** Η φυσιολογική είναι επίθεση να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποσυστήματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς. Η συγχρονισμένη φυσιολογικής με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φυσιολογική. Επομένως, η φυσιολογική δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακοκίνη των προϊόντων που είναι υποσυστήματα του CYP3A4. Ισοκυρί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φυσιολογικής. Η συγχρονισμένη φυσιολογικής με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φυσιολογικής στην έκθεση σε αυτά. Δεν είναι γνωστό αν η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγών του CYP450 μπορεί να μειώσει την έκθεση στη φυσιολογική ή στη φωσφορική φυσιολογική. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες.** Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι κρείσσονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φυσιολογική από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να παραμείνει και η αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. **Εγκυμοσύνη.** Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη αρνητική τεστ εγκυμοσύνης. Ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ υποβάλλεται σε αγωγή με Gilenya, συνιστάται διακοπή του Gilenya. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένων της απώλειας του εμβρύου και αναμωλιών οργάνων, κυρίως μόνιρη αρτηριακό κορμό και έλλειψη μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φυσιολογική (υποδοχέας της 1 φωσφορικής σφινγοσίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της φυσιολογικής σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φυσιολογικής στον τοκετό. **Θηλασμός.** Η φυσιολογική αποβάλλεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων σε συγκεντρώσεις 2-3 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φυσιολογικής στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν. **Γονιμότητα.** Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φυσιολογική συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένων γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.** Το Gilenya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακό ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4, Βραδυαρρυθμία). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας.** Συνολικά 1.703 ασθενείς σε Gilenya (0,5 ή 1,25 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφαλείας στις δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκληρήνωση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). Η μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2 ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 854 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φυσιολογική (εικονικό φάρμακο: 418). Σε αυτή τη μελέτη, οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με Gilenya 0,5 mg ήταν λοιμώξεις, οίδημα της ψυχής κλίμακας και παροδικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα $\geq 10\%$) με Gilenya 0,5 mg ήταν κεφαλαγία, γρίπη, διάρροια, οσφυαλγία, αυτίσθης των πτυχιών ενζύμων και βήχας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με το Gilenya 0,5 mg που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ήταν αυτίσθης στις τραανομιάνδρες ορού (3,8%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS), μια 1 ετή μελέτη σε 849 ασθενείς που έλαβαν φυσιολογική, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ιντερφερόν β-1a ως συγκριτικό φάρμακο, ήταν γενικές παρόμοιες με της Μελέτης D2301, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη διάρκεια των μελετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με Gilenya 0,5 mg στις Μελέτες D2301 (FREEDOMS) και D2302 (TRANSFORMS) παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες οριστικών με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφανίστηκαν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών • Λοιμώξεις.** Σε κλινικές μελέτες στη σκληρήνωση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (72%) και σοβαρών λοιμώξεων (2%) στη δόση

| Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών | Όχι συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | • Πνευμονία | • Ερπητικές λοιμώξεις • Βρογχίτιδα • Παρραρρινοκολιτιδα • Γαστρεντερίτιδα • Δερματοφυτικές λοιμώξεις | • Ιογενείς λοιμώξεις γρίπης |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | • Λεμφοπενία • Λευκοπενία | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | • Καταθλιπτική διάθεση | • Κατάθλιψη | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | • Ζάλη • Παραισθησία • Ημικρανία | • Κεφαλαγία |
| Οφθαλμικές διαταραχές | • Οίδημα της ωχράς κηλίδας* | • Θαμπί όραση • Πόνος του οφθαλμού | |
| Καρδιακές διαταραχές | | • Βραδυκαρδία • Κολποκοιλιακός αποκλεισμός | |
| Αγγειακές διαταραχές | | • Υπέρταση | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | | • Δύσπνοια | • Βήχας |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | | | • Διάρροια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | • Έκζεμα • Αλωπεκία • Κνησμός | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέτικου ιστού | | | • Οσφυαλγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | • Εξασθένιση | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | • Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων | • Αυξημένη γ-γλουταμική τρανσφεράση (GGT) • Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων • Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας • Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος • Μειωμένο σωματικό βάρος | • Αυξημένη τρανομιάνδρα της αλανίνης (ALT) |

* Δεν αναφέρθηκε στη Μελέτη D2301 (FREEDOMS) με Gilenya 0,5 mg. Η κατηγορία συχνότητας βασίζεται στη συχνότητα με Gilenya 0,5 mg (0,5% έναντι 0,2% στην ομάδα της ιντερφερόν β-1a) στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS).

των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα και, σε μικρότερο βαθμό, πνευμονία ήταν συχνότερες σε ασθενείς που έλαβαν Gilexya. Δύο θανατοφόρα περιστατικά ερπητικής λοίμωξης παρουσιάστηκαν στην υψηλότερη δόση των 1,25 mg: Ένα περιστατικό εγκεφαλίτιδας από άπλο έρπητα σε ασθενή στην οποία η έναρξη της θεραπείας με ακυκλοβίρη καθυστερήσε κατά μία εβδομάδα και ένα περιστατικό πρωταπόσθου γεννητικού ανοσοβλάστησης ζωστήρα σε ασθενή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανοσοβλάστηση ο οποίος ταυτόχρονα ελάμβανε θεραπεία με υψηλές δόσεις στεροειδών για την αντιμετώπιση υποτροπής της σκληρωμένης κατά πλάκας. • **Οίδημα της ωχράς κηλίδας.** Σε κλινικές μελέτες στη σκληρωμένη κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμνή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν σε συνθήκη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilexya. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί. Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκληρωμένη κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Το Gilexya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκληρωμένη κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταρρύθμισης νεφρού, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2% αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας. • **Βραδυαρρυθμία.** Η έναρξη της θεραπείας με Gilexya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες στη σκληρωμένη κατά πλάκας η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε 4-5 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 8 παλμούς το λεπτό για το Gilexya 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό παρατήρηθηκε σπάνια σε ασθενείς με Gilexya 0,5 mg. Ο καρδιακός ρυθμός επανήλθε στην αρχική τιμή μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βροδουκάρια ήταν γενικά ασυμπτωματικά αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων ζάλων, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, η οποία απέρριψε μέρους απ τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες στη σκληρωμένη κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρόωμο βαθμού κολποκοιλιακής αποκλεισμού (παράσταση που μεσοδιάστημα PR όπως απεικονίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα) μετά την έναρξη της θεραπείας στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή intraperitoneal β-1α και στο 1,5% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακής αποκλεισμού διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,5% των ασθενών σε Gilexya 0,5 mg. Μία περίπτωση παροδικού τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού παρουσιάστηκε τρεις ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της φινγκολιμίδης 1,25 mg και διήρκεσε 30 δευτερόλεπτα. Ο ασθενής ανέρρωσε αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέρριψε μέρους απ τις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilexya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό. • **Αρτηρική πίεση.** Σε κλινικές μελέτες στη σκληρωμένη κατά πλάκας το Gilexya 0,5 mg συσχετίστηκε με μία μέση αύξηση περίπου 2 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης η οποία εκδηλώθηκε περίπου 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επεμείνε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,1% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,8% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. Επιδράσεις στην αρτηρική πίεση). • **Ηπατικές τρανσαμινάσες.** Σε κλινικές μελέτες στη σκληρωμένη κατά πλάκας το 8% και το 2% των ασθενών που έλαβαν Gilexya 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματικά αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινάσων ορού $\geq 3x$ ULN (ανάτοια φυσιολογικό όριο) και $\geq 5x$ ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινάσων παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Η πλειονότητα των αυξήσεων παρουσιάστηκε μέσα σε 3-4 μήνες. Τα επίπεδα των τρανσαμινάσων του ορού επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Gilexya. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσων $\geq 5x$ ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με Gilexya, οι αυξήσεις επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. Ηπατική λειτουργία). • **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Τα σπάνια συμβατά από το νευρικό σύστημα που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), περιλαμβάνουν ισχυμικά και αμφορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας. Άτυπες νευρολογικές διαταραχές έχουν επίσης αναφερθεί, όπως εκδηλώσεις προσομοιωζουσες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM). • **Αγγειακές διαταραχές.** Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής σπαστικής νόσου εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg). • **Αναπνευστικό σύστημα.** Ποσοστές δόσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνευόμενου όγκου (FEV1) και της ικανότητας διέχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilexya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Τον Μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV1 από την αρχική τιμή ήταν 3,1% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,0% για το εικονικό φάρμακο, μία διαφορά που εξελεείθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για τον DLCO οι μειώσεις τον Μήνα 24 ήταν 3,8% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο. • **Λεμφώματα.** Τρεις περιπτώσεις λεμφωμάτων, συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού με θανατοφόρο έκβαση με Epstein-Barr (EBV) θετικό λέμφωμα από B-κύτταρα, έχουν αναφερθεί σε πληθυσμό άνω των 4.000 ασθενών (περίπου 10.000 επί ασθενών) που εκτέθηκαν στη φινγκολιμόδη κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος στη σκληρωμένη κατά πλάκας στα συνιστώμενα δόση των 0,5 mg ή υψηλότερη. Αυτή η επίπτωση των 3 ανά 10.000 επί ασθενών (95% CI: 0,6-8 ανά 10.000 επί ασθενών) είναι συγκρίσιμη με την επίπτωση των 1,9 ανά 10.000 επί ασθενών στο γενικό πληθυσμό. **4.9 Υπερδουλολία** Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδουλολίας. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλές ανεκτές σε υγιείς εθελοντές. Στις 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ένα είδηση σύσφιξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατά με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βροδουκάρια και μπορεί να επιδράσει στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ούτε η αμοιβιλιδίνη ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομύκνωση της φινγκολιμίδης από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27 **Μηχανισμός δράσης.** Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιήτης των υποδοχών της 1 φωσφορικής σφινγολίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κίνηση της σφινγολίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσοδεύεται σε μικρές νανογραμμωριακές συγκυτρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1 φωσφορικής σφινγολίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχών S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, προκαλώντας αναστανομή μύλων, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Αυτή η αναστανομή μειώνει τη διήθηση παθόνων λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου θα συσπειρώνταν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και in vitro πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρά μέσω άλλων επιδράσεων με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις** Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμίδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κύτταρα/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαπλάσιο της εκάτω των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των T και B λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των T λεμφοκυττάρων ανήκουν στην φαίνοτυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. Λεβόμενου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνεται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμίδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού του επιθεροφίλου σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και αυξοβρόχων της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται τις πρώτες 4-5 ώρες μετά τη δόση, με το 70% της αρνητικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επόγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνευστική σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπου δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρρώνων κολλικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολλικής μαρμαρυγής/κολλικής πτερυγισμού ή κολλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κολλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζεται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δεν συσχετίζεται με ανικανότητα αύξησης των αντιστάσεων των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV1 και την συνικνότητα μείωσης εκπνευόμενου φέφ (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμίδης ≥ 5 mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δόσοεξαρτώμενη αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνο- ή/και αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βροχόδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνευόμενος β-αγωνιστές. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** Η αποτελεσματικότητα του Gilexya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμίδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διείσδυση σκληρωμένης κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθηκαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ≥ 2 υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή ≥ 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπνήσης (EDSS) κυμαινόταν από 0 έως 5,5. Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2 ετών τυαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για τη χαρακτηριστική στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

| Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα | | |
|---|---------------------|------------------|
| | Φινγκολιμόδη 0,5 mg | Εικονικό φάρμακο |
| Κλινικά καταληκτικά σημεία | | |
| Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) | 0,18** | 0,40 |
| Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες | 70%** | 46% |
| Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνιο Εξέλιξη της Αναπνήσετ | 17% | 24% |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,70 (0,52, 0,96)* | |
| Καταληκτικά σημεία MRI | | |
| Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών | 0,0 (2,5)** | 5,0 (9,8) |
| Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον Μήνα 24 | 0,0 (0,2)** | 0,0 (1,1) |
| Διάμεσος (μέσος) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες | 0,7 (0,8)** | 1,0 (1,3) |

Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μία 1-ετής τυαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β-1α) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη βήτα-1α, 30 mg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

† Εξέλιξη της αναπνήσετ οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα
 ** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο
 Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας.
 Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποιήσαν αξιολογισμό σύνολο δεδομένων.

| Πίνακας 2: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα | | |
|--|------------------------|-------------------------------|
| | Φινγκολιμόδη 0,5 mg | Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg |
| Κλινικά καταληκτικά σημεία | | |
| Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύων καταληκτικό σημείο) | 0,16** | 0,33 |
| Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες | 83%** | 71% |
| Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνιο Εξέλιξη της Αναπληρώσεως | 6% | 8% |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) | 0,71 (0,42, 1,21) | |
| Καταληκτικά σημεία MRI | | |
| Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών | 0,0 (1,7)* | 1,0 (2,6) |
| Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες | 0,0 (0,2)** | 0,0 (0,5) |
| Διάμεσος (μέσος) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες | 0,2 (0,3)** | 0,4 (0,5) |

† Εξέλιξη της αναπληρώσεως οριζόμενης ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα.
* p<0,01, ** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποιούσαν αξιολογισμό σύνολου δεδομένων.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπληρώσεως στην έναρξη της μελέτης. Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλές δραστηριότητες υποτροπιάζουσας διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχώρηση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gilenya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού από από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο φαρμακοκινητικός δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη. **Απορρόφηση** Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βαθιά (Tmax 12-16 ώρες) και εκτεταμένη (≈85%). Η φαινόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και η επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση. Η πρόκληση τροφής δεν επηρεάζει τη Cmax ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η Cmax της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσιάζει μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). **Κατανόηση** Η φινγκολιμόδη καταναμάται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια από τα φαρμακοκινητικά δραστικά (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%). Η φινγκολιμόδη καταναμάται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου 1.200±260 λίτρο. **Βιομετασχηματισμός** Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεολεκτική φωσφορύνωση στο φαρμακοκινητικό δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό κυρίως μέσω του ισοενζύμου του κυτοχρώματος P450 4F2 και επακόλουθη απόδοσης ομοϊζώου σε εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες και σχηματισμό φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδιών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ δόση του από στόματος χορήγηση [14C] φινγκολιμόδης, τα μεζόνα αετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη στατιστικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων στατιστικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)). **Ανοβολή** Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι 6.3±2.3 l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (1/2) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο. Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίστες στα ούρα, αλλά τα μεζόνα στατιστικά βρίσκονται στο κόπρανα, σε ποσοότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%. **Γραμμικότητα** Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg. **Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών** Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικών εθνοτικών προέλευσεων, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική διαλυτοποίηση. Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή παθιακή διαλυτοποίηση (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη Cmax της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή παθιακή διαλυτοποίηση (Child-Pugh κατηγορία C), η Cmax της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια παθιακή διαλυτοποίηση. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια παθιακή διαλυτοποίηση, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή παθιακή διαλυτοποίηση. Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή παθιακή διαλυτοποίηση (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια παθιακή διαλυτοποίηση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για την φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός** Υπόχρον περιορισμένη διαθέσιμη δεδομένα από μια μελέτη μεταμόσχευσης νεφρού στην οποία συμμετείχε 7 παιδιά ηλικίας άνω των 11 ετών (μελέτη FT 720A0115). Η συγκέντρωση αυτών των δεδομένων με εκείνα υγιών ενήλικων εθελοντών είναι περιορισμένης σημασίας και δεν μπορούν να εξαστήσουν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις ιδιότητες της φαρμακοκινητικής της φινγκολιμόδης σε παιδιά. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μεζόνα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία κελιών μύων στην βρογχοκυψελδική συμβολή) και η καρδιά (αρτηνική χρονοτόμος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, παθολογικές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοσφαίρια (αγγειοπνεύμονα) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια 2-ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος ούτε προκάλεσε κατάλλητη χρωμοσωμιάση σε μελέτες σε ζώα. Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/τόπο την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελεγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg. Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγχνικές δυσμορφίες συμπεριλαμβανόταν ο μονόρρις αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσιμότητας εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Σε αρουραίους, η επιβίωση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπεράσαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια. **Δξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου** Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilenya από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1. Κατάλογος εκδόχων **Πυρίνας καψακίου**: Μαγνήσιο στεατικό • Μαννιτόλη **Περίβλημα του καψακίου**: Σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172) • Διοξειδίου του τιτανίου (E171) • Ζελατίνη **Μελάνι εκτύπωσης**: Κόκκινα λάκκας (E904) • Αφυδατωμένη αλκοόλη • Ισοπροπυλική αλκοόλη • Βουτυλική αλκοόλη • Προπιλενογλυκόλη • Κεκαθαρμένο ύδωρ • Αμμωνιακή πυκνή διάλυμα • Καλιού υδροξειδίου • Σιδήρου υδροξειδίου μαύρο (E172) • Σιδήρου υδροξειδίου κίτρινο (E172) • Διοξειδίου του τιτανίου (E171) • Διμεθικόνη 6.2 **Ασπιβατότητα** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 2 χρόνια **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος** Μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. **6.5 Φύση και στατιστικά του περιεχόμενου** Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7 ή 28 σκληρά καψακία ή 14 ή 28 σκληρά καψακία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
EU/1/11/677/001 005
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ 17.03.2011
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 28/04/2011 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>
11. ΤΙΜΗ: Χονδρική: 1721,08 €, Λιανική: 2162,88 €, Νοσοκομειακή: 1679,10 €. Καλύπτει από όλα τα Ασφαλιστικά Ταμεία.

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή: Συμπληρώστε την **"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**
Αναφέρατε: **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** **[N]**
Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φάρμακα**

Τρόπος διθέσεως: Η έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση της πρώτης χορήγησης να γίνεται σε Νοσοκομείο υπό την επίβλεψη ειδικευμένου νευρολόγου. Η συστηματική, η συνεχής της θεραπείας και η παρακολούθηση του ασθενούς εκτός Νοσοκομείου πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο νευρολόγο. Να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο για τις ενδείξεις που αναφέρονται στην άδεια κυκλοφορίας.

From CIS to SPMS
Start strong and stay
strong with Betaferon®

 **BETAFERON®** 250 µg
INTERFERON BETA-1b
Early strength, lasting benefit.



0279GR-270208

Μ. ΠΙΣΣΙΩΝΗΣ Α.Ε.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Περισσότερες πληροφορίες είναι διαθέσιμες από τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου άδειας κυκλοφορίας:
Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ: Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι, τηλ.: 210 61 87 500

Νέα εποχή

στη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας

Τριπλό όφελος

- ▶ Αποτελεσματικότητα^{1,2}
- ▶ Προστασία^{1,2}
- ▶ Ελευθερία^{1,2}

10193-SEP/2011/GIL/AD/1 somethink.gr



Αποτελεσματικότητα • Προστασία • Ελευθερία

 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τ.Θ. 52001
144 10 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 2811 712
www.novartis.gr

Γραφείο Θεσσαλονίκης
12ο χλμ. Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών
570 01 Θέρμη
Τηλ.: 2310 424 039

Φ ΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΣΗ: 210 2828 812

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑΤΡΕΞΕ ΣΤΙΣ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. Kappos L. et al, NEJM, 2010 2. Cohen J.A. et al, NEJM, 2010