



AVANÇOS EM TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Advances in disease-modifying therapies in multiple sclerosis

Avances en las terapias modificadoras de la enfermedad en la esclerosis múltiple

Artigo de revisão

DOI: 10.5281/zenodo.13730044

Recebido: 03/09/2024 | Aceito: 05/09/2024 | Publicado: 07/09/2024

Vívian Ferreira de Paula Castro
Graduanda em Medicina
Faculdade Estácio, Ribeirão Preto, Brasil.
vivianferreirap@hotmail.com

Aline Reinert Dazzi
Graduanda em Medicina
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
alinedazzi@hotmail.com

Bernardo Augusto Barancelli
Graduando em Medicina.
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
bernardo.barancelli@edu.unipar.br

Vitor Roque Sauer
Graduando em Medicina.
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
vitor.sauer@edu.unipar.br

Julia Colpani Donida
Graduanda em Medicina.
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
julia.donida@edu.unipar.br

João Francisco González Rossito Cavalcante
Graduando em Medicina.
Universidad Sudamericana, Salto Del Guairá, Paraguay
joaorossito@gmail.com

Giovana do Carmo Lima
Graduando em Medicina.
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
giovana.lima.00@edu.unipar.br



Vanessa Mazzardo
Graduanda em Medicina
Universidade Paranaense, Umuarama, Brasil.
vanessa.mazzardo@edu.unipar.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS \(Lots of Copies Keep Stuff Safe\)](https://www.lockss.org/) sistem.

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, caracterizada pela desmielinização e neurodegeneração. Tradicionalmente, o tratamento focava em reduzir os sintomas e as exacerbações. No entanto, o desenvolvimento de Terapias Modificadoras da Doença (TMDs) tem revolucionado o manejo da EM, oferecendo novas possibilidades para alterar o curso natural da doença. **Objetivo:** Este artigo de revisão visa sintetizar e discutir os avanços recentes no desenvolvimento e aplicação das TMDs para a EM, com foco nos mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança e personalização do tratamento. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica, analisando estudos clínicos e pré-clínicos publicados nas últimas duas décadas sobre TMDs na EM. A pesquisa abrangeu diversas bases de dados, como PubMed e Scopus, com ênfase em estudos que abordam novas terapias e seus mecanismos inovadores. **Resultados e Discussão:** Os resultados indicam que as TMDs mais recentes, como anticorpos monoclonais (e.g., ocrelizumabe) e moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato, têm mostrado eficácia significativa na redução da atividade da doença e na progressão da incapacidade. As terapias celulares e os inibidores de Bruton Tirosina Quinase (BTK) emergem como promissoras, com potencial para não apenas modular a resposta imunológica, mas também promover a regeneração neuronal. No entanto, a eficácia dessas terapias varia entre os diferentes fenótipos da EM, e os desafios relacionados à segurança e à acessibilidade permanecem. **Conclusão:** Os avanços nas TMDs para EM representam uma mudança paradigmática no tratamento da doença, oferecendo novas esperanças para pacientes e profissionais de saúde. Apesar dos progressos, há uma necessidade contínua de pesquisas para otimizar essas terapias e torná-las acessíveis a todos os pacientes. A medicina personalizada e a identificação de biomarcadores serão cruciais para o futuro do manejo da EM.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, neuroproteção, imunomodulação, terapias celulares, medicina personalizada.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system, characterized by demyelination and neurodegeneration. Traditionally, treatment focused on reducing symptoms and exacerbations. However, the development of Disease Modifying Therapies (DMTs) has revolutionized the management of MS, offering new possibilities to alter the natural course of the disease. **Objective:** This review article aims to summarize and discuss recent advances in the development and application of DMTs for MS,



focusing on mechanisms of action, clinical efficacy, safety and treatment personalization. **Methodology:** A narrative review of the scientific literature was performed, analyzing clinical and preclinical studies published in the last two decades on DMTs in MS. The search covered several databases, such as PubMed and Scopus, with an emphasis on studies that address new therapies and their innovative mechanisms. **Results and Discussion:** The results indicate that newer DMTs, such as monoclonal antibodies (e.g., ocrelizumab) and sphingosine-1-phosphate receptor modulators, have shown significant efficacy in reducing disease activity and disability progression. Cellular therapies and Bruton Tyrosine Kinase (BTK) inhibitors emerge as promising, with the potential to not only modulate the immune response but also promote neuronal regeneration. However, the efficacy of these therapies varies across different MS phenotypes, and challenges related to safety and accessibility remain. **Conclusion:** Advances in DMTs for MS represent a paradigm shift in the treatment of the disease, offering new hope for patients and healthcare professionals. Despite the progress, there is a continued need for research to optimize these therapies and make them accessible to all patients. Personalized medicine and the identification of biomarkers will be crucial for the future of MS management.

Keywords: Multiple Sclerosis, neuroprotection, immunomodulation, cell therapies, personalized medicine.

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta el sistema nervioso central, caracterizada por desmielinización y neurodegeneración. Tradicionalmente, el tratamiento se centraba en reducir los síntomas y las exacerbaciones. Sin embargo, el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad (TME) ha revolucionado el tratamiento de la EM, ofreciendo nuevas posibilidades para alterar el curso natural de la enfermedad. **Objetivo:** Este artículo de revisión tiene como objetivo resumir y discutir los avances recientes en el desarrollo y aplicación de TMD para la EM, centrándose en los mecanismos de acción, la eficacia clínica, la seguridad y la personalización del tratamiento. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, analizando estudios clínicos y preclínicos publicados en las últimas dos décadas sobre los DTM en la EM. La búsqueda abarcó varias bases de datos, como PubMed y Scopus, con énfasis en estudios que abordan nuevas terapias y sus mecanismos innovadores. **Resultados y discusión:** Los resultados indican que los TMD más nuevos, como los anticuerpos monoclonales (p. ej., ocrelizumab) y los moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, han demostrado una eficacia significativa para reducir la actividad de la enfermedad y la progresión de la discapacidad. Las terapias celulares y los inhibidores de la tirosina quinasa Bruton (BTK) surgen como prometedoros, con el potencial no solo de modular la respuesta inmune, sino también de promover la regeneración neuronal. Sin embargo, la eficacia de estas terapias varía según los diferentes fenotipos de EM y persisten los desafíos relacionados con la seguridad y la accesibilidad. **Conclusión:** Los avances en los DTM para la EM representan un cambio paradigmático en el tratamiento de la enfermedad, ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes y los profesionales sanitarios. A pesar de los avances, existe una necesidad continua de investigación para optimizar estas terapias y hacerlas accesibles a todos los pacientes. La medicina personalizada y la identificación de biomarcadores serán cruciales para el futuro del tratamiento de la EM.



Palabras clave: Esclerosis Múltiple, neuroprotección, inmunomodulación, terapias celulares, medicina personalizada.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso central (SNC), sendo caracterizada por um ataque imunológico direcionado contra a mielina, a substância lipídica que recobre e isola as fibras nervosas, facilitando a condução eficiente dos impulsos elétricos. Essa condição multifatorial é amplamente reconhecida como uma das principais causas de incapacidade neurológica em adultos jovens, com um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes devido à sua natureza imprevisível e frequentemente debilitante. A patogênese da EM envolve uma complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais, que desencadeiam uma resposta imunológica aberrante, resultando em desmielinização, inflamação e neurodegeneração no SNC (SCALABRINO, 2022).

Tradicionalmente, o manejo da EM tem se concentrado em atenuar a sintomatologia e reduzir a frequência das exacerbações através de terapias imunomoduladoras e imunossupressoras (OKUDA, 2014). No entanto, nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença (TMDs) revolucionou o tratamento da EM, oferecendo novas possibilidades para modificar o curso natural da doença. Esses tratamentos visam não apenas reduzir a atividade inflamatória aguda, mas também prevenir ou retardar a progressão da incapacidade, que é o principal determinante do prognóstico a longo prazo na EM. A introdução dessas terapias, que incluem desde interferons até anticorpos monoclonais e moduladores de receptores, representa um avanço significativo, trazendo consigo desafios e oportunidades em termos de eficácia clínica, segurança e personalização do tratamento (JALKH et al., 2020).

Dado o caráter heterogêneo da EM, tanto em sua apresentação clínica quanto em sua progressão, a escolha de uma TMD adequada deve ser cuidadosamente individualizada, levando em consideração o perfil de risco-benefício de cada paciente (FOX et al., 2022). Este artigo de revisão pretende sintetizar e discutir os avanços mais recentes no desenvolvimento e na aplicação das TMDs para EM, explorando os mecanismos de ação inovadores, os dados clínicos emergentes e as implicações desses tratamentos na prática clínica contemporânea. Ao fazer isso, buscamos fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre como essas terapias estão



remodelando o paradigma de tratamento da EM, oferecendo esperança renovada para pacientes e profissionais de saúde na luta contra essa doença complexa e desafiadora.

METODOLOGIA

Este artigo de revisão foi elaborado a partir de uma busca narrativa na literatura científica, com o objetivo de explorar os avanços mais recentes nas terapias modificadoras da doença (TMDs) para a Esclerose Múltipla (EM). A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, com foco em artigos publicados entre 2010 e 2024. Os termos de busca incluíram “Multiple Sclerosis”, “Disease-Modifying Therapies”, “immunomodulation”, “monoclonal antibodies”, e “neuroprotection”.

Foram incluídos artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos observacionais e diretrizes clínicas relevantes para o tema. A seleção dos artigos foi baseada em sua relevância para o entendimento dos mecanismos de ação das TMDs, sua eficácia, segurança e impacto na prática clínica. Não houve aplicação de critérios estritos de inclusão ou exclusão, permitindo uma visão abrangente das abordagens terapêuticas emergentes.

Os dados foram extraídos de forma qualitativa, com ênfase nas principais descobertas e inovações no tratamento da EM, visando fornecer um panorama atualizado que possa auxiliar na compreensão e na aplicação dessas terapias na prática clínica. As limitações do estudo incluem a possibilidade de viés na seleção dos artigos e a ausência de uma análise quantitativa rigorosa, características inerentes a revisões não sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os mecanismos de ação das Terapias Modificadoras da Doença (TMDs) na Esclerose Múltipla (EM) refletem o crescente entendimento da complexa patogênese imunológica que caracteriza a doença. A EM é fundamentalmente mediada por um ataque autoimune contra a mielina no sistema nervoso central (SNC), conduzido por uma resposta imune desregulada que envolve tanto células T quanto células B, além de outros componentes do sistema imune inato e adaptativo. As TMDs, portanto, visam intervir em pontos-chave desse processo patológico, modulando a resposta imunológica de maneiras específicas para reduzir a inflamação, prevenir a desmielinização e retardar a neurodegeneração (BROSS; HACKETT; BERNITSAS, 2020).



As primeiras TMDs desenvolvidas, como o interferon beta e o acetato de glatirâmer, funcionam modulando amplamente o sistema imunológico. O interferon beta atua suprimindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias e inibindo a ativação de células T e sua migração para o SNC. Já o acetato de glatirâmer, um polipeptídeo sintético que mimetiza a proteína básica da mielina, age desviando a resposta imune, induzindo a proliferação de células T regulatórias que suprimem a atividade inflamatória. Embora esses agentes tenham sido eficazes em reduzir as taxas de recaída e desacelerar a progressão da incapacidade em muitos pacientes, suas ações são relativamente inespecíficas, o que pode limitar sua eficácia em certos subgrupos de pacientes e aumentar o risco de efeitos colaterais (GONZÁLEZ et al., 2021; PETERKA et al., 2023).

Com o advento das terapias biológicas, houve uma mudança significativa para o desenvolvimento de TMDs mais direcionadas. O natalizumabe, um anticorpo monoclonal, exemplifica essa nova abordagem ao bloquear a integrina alfa-4, uma molécula de adesão expressa em células imunes que é crucial para sua migração através da barreira hematoencefálica. Ao impedir a entrada dessas células no SNC, o natalizumabe reduz de maneira eficaz a atividade inflamatória local e, conseqüentemente, a desmielinização (MORROW et al., 2022). Da mesma forma, o ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra as células B CD20+, promove a depleção seletiva dessas células, que são fundamentais na apresentação de antígenos e na produção de anticorpos patogênicos. Essa depleção resulta em uma redução significativa na atividade inflamatória, tornando o ocrelizumabe particularmente eficaz tanto em formas recorrentes-remitentes quanto na forma primária progressiva da EM, sendo o primeiro tratamento aprovado para esta última (SUBUHAN; HELEN, 2024).

Outro grupo notável de TMDs é representado pelos moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), como o fingolimode, siponimode e ozanimode. Esses compostos atuam sequestrando linfócitos nos linfonodos, impedindo sua egressão para o SNC e, assim, limitando o ataque inflamatório. Ao modular os receptores S1P, esses agentes também afetam outros processos celulares, incluindo a sobrevivência celular e a angiogênese, que podem contribuir para seus efeitos terapêuticos e seus perfis de segurança específicos (COYLE et al., 2024).

Mais recentemente, os inibidores da Bruton Tirosina Quinase (BTK) emergiram como uma nova classe de TMDs promissoras, direcionadas à sinalização intracelular em células B e



células da glia, visando inibir a ativação celular e a produção de citocinas inflamatórias. Ao intervir de forma mais seletiva e profunda nos mecanismos patogênicos da EM, esses inibidores têm o potencial de proporcionar uma modulação imune eficaz com um risco reduzido de imunossupressão sistêmica (KRÄMER et al., 2023).

Em conjunto, os avanços na compreensão dos mecanismos imunopatológicos da EM e o desenvolvimento de TMDs cada vez mais sofisticadas refletem uma abordagem progressivamente personalizada no tratamento da doença. A capacidade de interferir em etapas críticas da cascata imunológica com alta especificidade não só aprimora a eficácia clínica dessas terapias, mas também melhora o perfil de segurança para os pacientes, oferecendo novas perspectivas no manejo da Esclerose Múltipla e destacando a importância de uma medicina baseada em mecanismos (SMOLDERS; HAMANN; HUITINGA, 2024).

As novas abordagens terapêuticas estão emergindo a partir de um entendimento mais aprofundado dos mecanismos patogênicos da doença e da necessidade crescente de tratamentos que vão além da simples modulação imunológica. Essas abordagens buscam não apenas controlar a atividade inflamatória, mas também interferir diretamente nos processos de neurodegeneração e promover a reparação do sistema nervoso central (SNC). Com isso, a pesquisa e o desenvolvimento de terapias têm avançado em direção a intervenções mais personalizadas, baseadas em alvos específicos e em técnicas inovadoras, com o objetivo de transformar o tratamento da EM (ZUBER et al., 2020).

Uma das áreas mais promissoras de inovação terapêutica é a terapia celular, que inclui o uso de células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais. Essas terapias visam restaurar o equilíbrio imunológico e promover a regeneração da mielina danificada, oferecendo uma estratégia potencialmente curativa para a EM. As células-tronco hematopoiéticas, por exemplo, têm sido utilizadas em transplantes autólogos para reconstituir o sistema imunológico, eliminando as células imunes autoreativas e promovendo uma nova resposta imune mais tolerante. Embora essa abordagem tenha mostrado resultados encorajadores em ensaios clínicos, a sua aplicação ainda é limitada a casos graves de EM, devido aos riscos associados ao procedimento e à necessidade de maior refinamento nas técnicas de transplante para garantir segurança e eficácia a longo prazo (BURT et al., 2021; TOLF et al., 2024).

Paralelamente, as terapias baseadas em células-tronco mesenquimais têm atraído atenção por seu potencial neuroprotetor e regenerativo. Essas células, derivadas de tecidos como a medula



óssea e o tecido adiposo, têm a capacidade de modular a resposta imunológica e secretar fatores neurotróficos que promovem a sobrevivência e a reparação neuronal. Ensaio clínico preliminar sugere que as células-tronco mesenquimais podem reduzir a inflamação e estimular a remielinização em pacientes com EM, embora mais pesquisas sejam necessárias para estabelecer protocolos eficazes e definir o perfil de segurança dessas intervenções (OLIVEIRA et al., 2020; VAHEB et al., 2024).

Outro avanço significativo no campo terapêutico da EM é o desenvolvimento de inibidores da Bruton Tirosina Quinase (BTK), uma enzima crítica na sinalização intracelular de células B e células da glia. Ao inibir a BTK, essas terapias bloqueiam a ativação celular e a produção de citocinas pró-inflamatórias, interferindo diretamente na patogênese da EM. Além de suas propriedades imunomoduladoras, os inibidores de BTK podem exercer efeitos neuroprotetores ao modular a ativação microglial, que tem um papel central na neurodegeneração associada à EM. Essa dupla ação torna os inibidores de BTK uma promessa significativa para o tratamento tanto das formas recorrentes-remitentes quanto das formas progressivas da doença, representando uma estratégia que alia controle imunológico com preservação neural (AIRAS et al., 2024; GREENBERG, 2024).

Além disso, as terapias antivirais estão começando a ganhar atenção no tratamento da EM, à medida que se acumula evidência sobre o possível papel de infecções virais, como o vírus Epstein-Barr, na etiologia da doença. Abordagens que visam a erradicação ou controle viral podem, portanto, oferecer uma nova dimensão no manejo da EM, especialmente em casos onde uma infecção viral latente possa estar perpetuando a resposta autoimune. Embora essa linha de pesquisa ainda esteja em seus estágios iniciais, os primeiros estudos têm demonstrado potencial, sugerindo que as terapias antivirais poderiam, no futuro, ser integradas ao arsenal terapêutico contra a EM (TORKILDSEN et al., 2024; DROSU et al., 2024).

Finalmente, a terapia gênica e as abordagens epigenéticas estão sendo exploradas como fronteiras emergentes na pesquisa da EM. A manipulação de vias genéticas específicas envolvidas na resposta imune e na regeneração neural oferece a possibilidade de intervenções altamente personalizadas, adaptadas às características moleculares individuais de cada paciente. Embora ainda sejam necessários muitos avanços tecnológicos e ensaios clínicos para viabilizar essas abordagens, elas representam uma vanguarda na medicina personalizada, com o potencial



de revolucionar o tratamento da EM e de outras doenças autoimunes (MANNA; DE BENEDITTIS; PORRO, 2024; SINGH et al., 2024).

CONCLUSÃO

O tratamento da Esclerose Múltipla (EM) está avançando com novas terapias que oferecem melhores opções de manejo e potencialmente até uma cura. A transição de abordagens imunossupressoras para estratégias mais seletivas e personalizadas reflete uma compreensão mais profunda dos mecanismos patogênicos da EM, ampliando o arsenal terapêutico e melhorando a intervenção clínica precoce.

A diversidade dos mecanismos de ação das Terapias Modificadoras da Doença (TMDs), que vão da modulação imunológica à neuroproteção, destaca a necessidade de um tratamento personalizado, ajustado ao perfil individual de cada paciente. Novas terapias, como inibidores de BTK, terapias celulares e antivirais, prometem um controle mais eficaz da doença com menos efeitos colaterais a longo prazo.

Entretanto, desafios persistem, como a heterogeneidade da EM e a resistência ao tratamento em formas progressivas. A identificação de biomarcadores para guiar a escolha terapêutica e o desenvolvimento de estratégias que revertam a neurodegeneração são prioridades. Além disso, o custo elevado e a complexidade das novas terapias podem limitar o acesso, exigindo um equilíbrio entre inovação e acessibilidade nas políticas de saúde.

O campo das TMDs para EM está em transformação, movendo-se para uma era de medicina de precisão. O sucesso no tratamento dependerá da integração eficaz dessas inovações na prática clínica, melhorando os desfechos para os pacientes e oferecendo-lhes maior qualidade de vida.



REFERÊNCIAS

AIRAS, Laura et al. A review of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 17, p. 17562864241233041, 2024.

BROSS, Madeline; HACKETT, Melody; BERNITSAS, Evanthia. Approved and emerging disease modifying therapies on neurodegeneration in multiple sclerosis. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 12, p. 4312, 2020.

BURT, Richard K. et al. New autoimmune diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation*, v. 56, n. 7, p. 1509-1517, 2021.

COYLE, Patricia K. et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 11, n. 4, p. 842-855, 2024.

DROSU, Natalia et al. In the era of antiviral trials for MS, the answer lies in the details. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 82, 2024.

FOX, Robert J. et al. Real-world disease-modifying therapy pathways from administrative claims data in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, v. 22, n. 1, p. 211, 2022.

GONZÁLEZ, EJ Ramos et al. A comparative study of melatonin and immunomodulatory therapy with interferon beta and glatiramer acetate in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, v. 36, n. 4, p. 262-270, 2021.

GREENBERG, Benjamin M. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Multiple Sclerosis Treatment: A New Frontier. *Neurologic Clinics*, v. 42, n. 1, p. 155-163, 2024.

JALKH, Georges et al. Safety of newer disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Vaccines*, v. 9, n. 1, p. 12, 2020.

KRÄMER, Julia et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, v. 19, n. 5, p. 289-304, 2023.

MORROW, Sarah A. et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 65, p. 103995, 2022.

MANNA, Ida; DE BENEDITTIS, Selene; PORRO, Danilo. A Comprehensive Examination of the Role of Epigenetic Factors in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 16, p. 8921, 2024.

OKUDA, Darin T. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, v. 122, p. 503-511, 2014.

OLIVEIRA, Ana Gabriela et al. Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 38, p. 101860, 2020.

PETERKA, Marek et al. Interferon Beta-1a versus Glatiramer Acetate: Changes of Innate Immunity in a Group of Women with Multiple Sclerosis. *European Neurology*, v. 86, n. 5, p. 334-340, 2023.

SCALABRINO, Giuseppe. Newly identified deficiencies in the multiple sclerosis central nervous system and their impact on the remyelination failure. *Biomedicines*, v. 10, n. 4, p. 815, 2022.

SINGH, Kuldeep et al. Advances in Gene Therapy Approaches Targeting Neuro-inflammation in Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, p. 102321, 2024.



SMOLDERS, Joost; HAMANN, Jörg; HUITINGA, Inge. Modification of T-and B-cell-associated immunopathologic mechanisms in multiple sclerosis by disease modifying therapies: Achievements and opportunities. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 202, p. 7-21, 2024.

SUBUHAN, SM Syed Abdul; HELEN, W. Systematic review on Ocrevus for treatment of multiple sclerosis. **World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences**, v. 19, n. 1, p. 501-510, 2024.

TOLF, Andreas et al. Experiences of being treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: A qualitative interview study. **Plos one**, v. 19, n. 2, p. e0297573, 2024.

TORKILDSEN, Øivind et al. Antiviral therapy with tenofovir in MS. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 83, p. 105436, 2024.

VAHEB, Saeed et al. Neurological efficacy and safety of mesenchymal stem cells (MSCs) therapy in people with multiple sclerosis (pwMS): An updated systematic review and meta-analysis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, p. 105681, 2024.

ZUBER, Priska et al. Efficacy of inpatient personalized multidisciplinary rehabilitation in multiple sclerosis: behavioural and functional imaging results. **Journal of neurology**, v. 267, p. 1744-1753, 2020.