



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **REMIELINIZACIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE. NUEVO ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2019

**Autor:** Eduardo González Albert

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** María Salud García Gutiérrez

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 Clasificación, clínica y tratamiento de la esclerosis múltiple.....	4
2.2 Modelos experimentales animales.....	6
2.2.1 El modelo autoinmune.....	6
2.2.2 Modelos víricos.....	7
2.2.3 Modelos tóxico químico.....	7
2.2.4 Modelos genéticos.....	8
3. OBJETIVOS.....	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.1 Diseño.....	11
4.2 Estrategia de búsqueda.....	11
4.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	11
4.4 Extracción de datos.....	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1 La Remielinización como proceso y objetivo terapéutico.....	13
5.2 Terapia inmunológica y remielinización.....	15
5.3 Terapia celular y remielinización.....	17
5.4 Papel de la neuroprotección en la remielinización.....	18
5.5 Implicación del sistema cannabinoide endógeno en la remielinización.....	19
5.6 Nuevos avances farmacoterapéuticos y en biomarcadores patológicos.....	20
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22

## 1. RESUMEN

La *esclerosis múltiple* es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, destrucción selectiva de la mielina y pérdida neuronal. Los tratamientos para la esclerosis múltiple hasta la fecha actual han estado centrados en el carácter inmunológico de la enfermedad. Pero se es consciente de la necesidad de un tratamiento para regenerar las vainas de mielina axonales, la remielinización. El estudio científico ha permitido un conocimiento mayor del proceso de remielinización en el SNC. La investigación principal ha sido realizada en modelos experimentales animales sobre la búsqueda de acciones sobre la desmielinización-remielinización. Sumado a la terapia farmacológica también se han abierto más campos de investigación terapéutica como la terapia celular y el trasplante de células madre. Además, se da a conocer la necesidad de investigación en biomarcadores que nos permitan ver el estado de la enfermedad o el avance o mejoría representativos de un proceso de remielinización. Tras la revisión bibliográfica realizada se puede concluir que a pesar de los esfuerzos y descubrimientos científicos el proceso terapéutico centrado en la remielinización no está establecido.

**PALABRAS CLAVE:** remielinización, esclerosis múltiple, sistema nervioso central, oligodendrocitos.

**KEY WORDS:** remyelination, multiple sclerosis, central nervous system, oligodendrocytes.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Clasificación, clínica y tratamiento de la esclerosis múltiple.

La **esclerosis múltiple** es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la tríada: inflamación, destrucción selectiva de la mielina (desmielinización) y pérdida neuronal. Su evolución clínica es extraordinariamente variable pudiendo ser desde una enfermedad benigna a llegar a ser una alteración de muy rápida evolución y tremendamente incapacitante. Es la enfermedad desmielinizante más frecuente y la segunda causa de discapacidad neurológica que afecta a adultos jóvenes<sup>1</sup>.

En 1996 se realizó la primera clasificación clínica de las diferentes formas de esclerosis múltiple por el Comité Experto en ensayos clínicos en esclerosis múltiple de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos (National Multiple Sclerosis Society, NMSS). Los criterios clasificatorios fueron muy subjetivos ya que su fundamento se basaba en el criterio de unos pocos expertos en el tema. Pero había un gran desconocimiento en los componentes biológicos de la enfermedad, planteando una futura reclasificación cuando las nuevas técnicas de imagen, conocimientos biológicos y biomarcadores avanzasen.

En 2012 se acordó realizar una reclasificación, esta vez bajo un consenso internacional bajo la denominación Comité Experto Internacional en ensayos clínicos en esclerosis múltiple, formado por el Comité Europeo para el tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (European Committee For Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS) y la Sociedad Nacional de Esclerosis múltiple de Estados Unidos (NMSS). Estableciendo finalmente tres entidades de **clasificación** siendo denominados fenotipos y una entidad especial<sup>2</sup>:

- ❖ Esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS): es la forma más común de la enfermedad. Caracterizada por la alternancia de períodos recurrentes o exacerbaciones de los síntomas neurológicos, y períodos de remisión donde los síntomas pueden desaparecer<sup>3</sup>.

- ❖ Esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS): existe un empeoramiento de la enfermedad de forma progresiva desde su aparición sin que existan remisiones o recaídas<sup>3</sup>.
- ❖ Esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS): esta forma comienza como un cambio de curso de la forma remitente-recurrente. La mayoría de los pacientes dentro de la forma remitente-recurrente avanzarán a esta fase progresiva secundaria, donde hay un empeoramiento notorio de la función neurológica, superponiéndose las recaídas y no existen remisiones<sup>3</sup>.
- ❖ Síndrome clínico aislado (CIS): se puede tratar de una primera presentación de la enfermedad presentando una desmielinización inflamatoria localizada, sin que exista una diseminación a diferentes regiones del SNC. Si los síntomas perduran más de 24 horas es muy probable que se trate de esclerosis múltiple. Aun así, no es criterio suficiente de diagnóstico. Se debe examinar y evaluar al paciente y realizar pruebas de imagen<sup>4</sup>.

Los **síntomas clínicos** de la enfermedad al inicio son variables y pueden ser: disfunción visual (neuritis óptica), alteraciones sensitivas, disfunción motora, ataxia, fatiga y disfunción vesical<sup>5</sup>.

El **diagnóstico** se realiza evaluando si el paciente presenta los síntomas y realizando pruebas de imagen, como la resonancia magnética nuclear. Para evaluar el estado del cerebro y médula espinal<sup>5</sup>. Uniendo ambos criterios el especialista establecerá el diagnóstico y el tratamiento.

Los **tratamientos** para la esclerosis múltiple hasta la fecha actual están centrados en el carácter inmunológico de la enfermedad. Los primeros tratamientos buscaban suprimir la actividad inmunológica, más tarde surgieron los tratamientos basados en la inmunomodulación, capaces de regular la actividad del sistema inmune. Pero se era consciente de la necesidad de un tratamiento para regenerar las vainas de mielina axonales (remielinización), el gran problema fisiopatológico en la enfermedad. Siendo éste el eje central de este Trabajo de Fin de Grado.

## **2.2 Modelos experimentales animales.**

Gran parte de este trabajo ha consistido en revisar las publicaciones científicas experimentales en modelos animales de la enfermedad. El uso de modelos experimentales en animales permite aumentar el conocimiento sobre la patología, sin embargo, en esclerosis múltiple, no existe un modelo que permita una visión general de la patología, de forma que es necesario emplear una variedad de modelos que contengan los distintos cambios que se producen. La dificultad en la esclerosis múltiple se incrementa por el hecho de que esta enfermedad solo aparece en el ser humano y que las enfermedades desmielinizantes en animales muestran diferencias importantes sobre cualquier enfermedad humana que afecte al SNC<sup>6,7</sup>. Brevemente, los modelos animales experimentales usados se clasifican en: autoinmune, vírico, tóxicos químicos y genéticos.

### **2.2.1 El modelo autoinmune.**

Fueron los primeros modelos animales utilizados para la investigación en esclerosis múltiple, para ello se reproduce la encefalitis alérgica experimental (EAE) que es una patología aproximada de las características de la esclerosis múltiple. Este modelo se emplea en la investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y la investigación en nuevas terapias. La EAE se caracteriza por una respuesta autoinmune sobre las proteínas que forman la mielina en el SNC.

Existen dos formas de inducir EAE en modelos animales:

1. La administración de péptidos derivados de la mielina, como la proteína básica de mielina (MBP), lipoproteína (PLP) o la glucoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG).
2. La administración de linfocitos T activados frente a los antígenos de la mielina.

En este modelo el punto máximo de desmielinización se produce a los 10-15 días de la inoculación. Desarrollándose principalmente desmielinización en la médula espinal y también en la corteza cerebral, nervio óptico y el cerebelo.

Los animales que pueden servir como modelo son: ratón, rata, cobaya, pez cebra, mono Rhesus y mono tití.

El modelo autoinmune reproduce muchos aspectos de la esclerosis múltiple como: curso de la enfermedad, características patológicas y el mecanismo patogénico. Se trata del modelo ideal para la terapéutica con inmunosupresores y por ello se ha empleado como referencia para las investigaciones en terapia inmunológica. El gran inconveniente que plantea sobre nuestro trabajo es que no es válido para estudiar la remielinización ya que no se produce en ningún momento<sup>6,7</sup>.

### **2.2.2 Modelo vírico.**

El modelo es producido por la inoculación de un virus, el modelo más empleado es el del virus de la encefalomiелitis murina de Theiler (TMEV), un virus exclusivo de ratones, capaz de producir una enfermedad neurológica desmielinizante. Las lesiones en la médula espinal están caracterizadas por una inflamación crónica, la formación de placas desmielinizantes, una extensión variable del daño axonal y la remielinización. Aunque la remielinización es difícil contrastar si está producida por la actividad vírica o por la respuesta inflamatoria. Por tanto, no es un modelo válido para evaluar la remielinización. Es el modelo usado para estudiar las fases agudas o crónicas progresivas de la enfermedad. Existen más modelos animales inducidos por infecciones víricas como: virus del bosque Semliki (SFV), herpes virus del simio (JME) y el virus de la hepatitis murina (MHV). Pero son mucho menos utilizados en los estudios experimentales<sup>6,7</sup>.

### **2.2.3 Modelos de tóxicos químicos.**

Los agentes más empleados en estos modelos son la cuprizona, la lisolecitina y el bromuro de etidio. Todos ellos son capaces de producir una desmielinización focal tras su administración. Aun así, los dos primeros son los más utilizados debido a su capacidad de inducir una desmielinización extensa en varios lugares del SNC.

La *cuprizona* se trata de un agente quelante ampliamente utilizado debido a que es capaz de inducir desmielinización en el SNC tras su administración sistémica. Observándose que provoca el desarrollo de lesiones desmielinizantes agudas que pueden evolucionar a un proceso crónico mientras que continúe su administración. Este modelo tiene la ventaja de que, una vez suprimida la administración, se produce un proceso espontáneo de remielinización permitiendo así el estudio de ambos mecanismos. Otra de las grandes ventajas es que el compuesto provoca una supresión de los linfocitos T permitiendo observar los procesos de desmielinización y remielinización, separando los efectos inducidos por la activación del sistema inmune de aquellos debidos al fármaco suministrado. **Por tanto, es el modelo ideal para estudiar la terapia farmacológica para contraatacar la desmielinización y favorecer la remielinización.**

La *lisolectina* induce placas focales de desmielinización debido a la acción directa de la toxina cuando se inyecta en la sustancia blanca, dañándose la vaina de mielina. Además, es un agente quimioatrayente para monocitos permitiendo que se desencadene una respuesta inflamatoria. Al igual que en el modelo de cuprizona, la fase de destrucción de la mielina es rápidamente seguido de una fase de remielinización, aunque la velocidad y el grado de remielinización se ha visto que es dependiente de la edad.

Por último, el uso del *bromuro de etidio* se basa en su efecto tóxico capaz de interactuar con el DNA, afectando principalmente a los astrocitos, por lo que las lesiones producidas son inducidas por la ausencia de factores de soporte liberados por estas células. Con este modelo se ha observado que la remielinización mediada por oligodendrocitos requiere la presencia de astrocitos<sup>6,7</sup>.

#### **2.2.4 Modelos genéticos**

En modelos de ratones transgénicos se han modificado los genes que codifican los componentes autoinmunes de la enfermedad. Permitiendo conocer la patogénesis causante del daño en el SNC. Algunos modelos de ratones *knockout* en proteínas constituyentes de la mielina han servido para observar



alteraciones producidas en la esclerosis múltiple. También se han desarrollado varios modelos modificados de mielina que cursan con desmielinización como<sup>6,7</sup>:

- *Shiverer*: con el gen para la proteína básica de mielina (MBP) duplicado e invertido.
- *Rumpshaker*: con el gen codificante para la proteína lipoproteica (PLP) mutado.
- *Jimpy*: que contiene una mutación puntual en el gen codificante para PLP.



### 3. OBJETIVOS

1. Realizar una revisión histórica del conocimiento del proceso regenerativo de mielina en el SNC (remielinización).
2. Realizar una búsqueda bibliográfica de tratamientos efectivos para la regeneración miélnica en el SNC.



## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño.**

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de sintetizar y evaluar la información disponible acerca de los objetivos del TFG. Se realizó la búsqueda empleando las bases de datos: MEDLINE y SCOPUS. Y en la revista especializada “Multiple Sclerosis Journal”.

### **4.2 Estrategia de búsqueda.**

La búsqueda se realizó empleando los descriptores en español (DeCS) “Remielinización” y “Esclerosis múltiple”, y el término en inglés, ya que la inmensa mayoría de artículos se encuentran en dicho idioma. Para ello, se consultó la web de la Biblioteca Virtual en Salud (Enlace: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) que nos ofrece la posibilidad de encontrar el descriptor equivalente en inglés, los *Medical Subject Heading* (MeSH). Estableciendo como MeSH: “remyelination” y “multiple sclerosis”.

La búsqueda con PubMed y Scopus se realizó con la función búsqueda avanzada con la ecuación de búsqueda: “remyelination” AND “multiple sclerosis”. Y en la revista “Multiple Sclerosis Journal” se realizó una búsqueda avanzada con la palabra “remyelination”.

Se buscaron los resultados desde que existen registros de las diferentes plataformas hasta la actualidad 2018.

### **4.3 Criterios de inclusión y exclusión.**

Para la búsqueda central se establecieron como criterios de inclusión todo tipo de artículos científicos, revisiones y ensayos clínicos que estuvieran realizados en humanos o en animales. Y como criterios de exclusión se descarta a aquellos procesos no relevantes con la esclerosis múltiple, y artículos con acceso restringido a la información.

#### 4.4 Extracción de datos.

Búsquedas realizadas:  
MEDLINE  
SCOPUS  
"Multiple Sclerosis Journal"

Tras la búsqueda inicial se encontraron 660 estudios, de los cuáles se excluyeron 629 en base a los criterios de exclusión antes mencionados, seleccionando un total de 31 artículos, a partir de los cuales se ha realizado este trabajo.

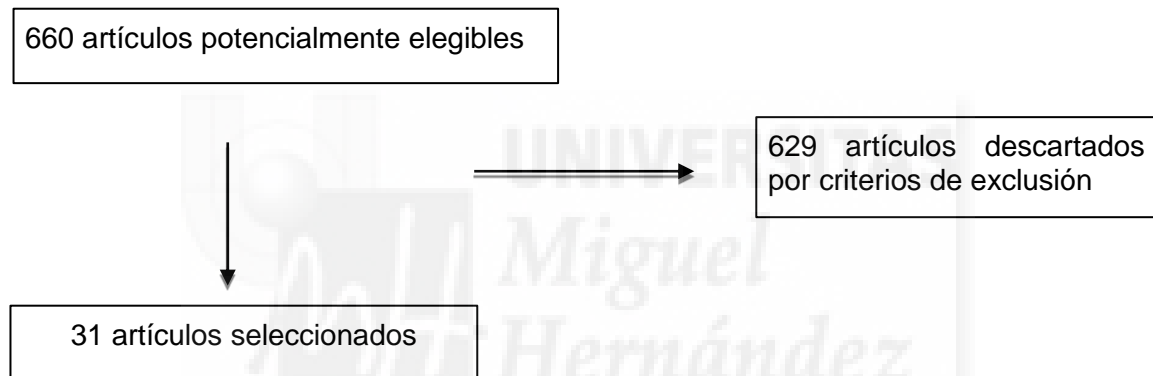


Figura 1: Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos empleados en este trabajo de revisión bibliográfica.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 La remielinización como proceso y objetivo terapéutico.

A principios de la década de 1980 el pronóstico médico para la recuperación de las lesiones en el SNC era prácticamente nulo, por lo general estas lesiones no mostraban tendencia a una recuperación funcional. Una de estas lesiones es la desmielinización como ocurre en la esclerosis múltiple, donde la mielina que recubren el axón de las neuronas del SNC es destruida. El proceso por el cual son reconstruidas las vainas de mielina de los axones neuronales se conoce como remielinización, y difiere entre el SNC y periférico (SNP). Mientras que en el SNP es un proceso muy conocido, en el SNC hasta la fecha era un proceso prácticamente desconocido. En el SNP las células de Schwann son las encargadas de producir la mielina envolviendo con su membrana celular la fibra nerviosa y son capaces de realizar la regeneración de la vaina de mielina incluso si la lesión del nervio es muy grande. A nivel del SNC los encargados de fabricar la mielina son los oligodendrocitos, capaces de envolver varias fibras nerviosas en vez de sólo una como hacen las células de Schwann del SNP<sup>8</sup>.

Las primeras investigaciones sobre el proceso de remielinización en el SNC tuvieron como objetivo la estimulación de los oligodendrocitos para favorecer el proceso de remielinización<sup>9</sup>. La investigación estuvo centrada en los oligodendrocitos, pero poco tiempo después se centró también en las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs). Son las células precursoras que están presentes en el SNC adulto. Además, fruto del avance científico surgieron las publicaciones e investigaciones sobre factores de crecimiento, definiéndolos como un grupo muy heterogéneo de proteínas que regulan el crecimiento y diferenciación de diferentes tipos celulares entre ellos el neuronal<sup>10</sup>. El descubrimiento fue llevado a cabo por la neurobióloga italiana Rita Levi-Montalcini y el bioquímico estadounidense Stanley Cohen, quienes recibieron por ello el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1986<sup>11</sup>. Este hallazgo abrió un campo de investigación gracias al cual se ha podido identificar que los factores de crecimiento estimulan a las OPCs en su proliferación y migración, y que actúan como agentes protectores para los oligodendrocitos maduros. A nivel

terapéutico el hecho de poder estimular el proceso de remielinización se ha convertido en un campo de investigación primordial para el avance en el manejo terapéutico de la esclerosis múltiple <sup>12</sup>.

En la década de 1990 comenzaron las investigaciones y ensayos clínicos sobre las terapias inmunológicas en esclerosis múltiple. Los progresos obtenidos en los laboratorios en los modelos animales víricos (TMEV) de la enfermedad se pretendieron trasladar a ya ensayos clínicos con pacientes de esclerosis múltiple. Los primeros ensayos clínicos fueron con inmunoglobulina intravenosa (inmunoglobulina policlonal humana) y dieron unos resultados positivos ya que apareció una recuperación de la función neurológica, con respecto a la debilidad, que aparentemente era irreversible. Esto puso en el punto de mira la terapia inmunológica como base para reforzar la remielinización<sup>13</sup>. Además de las terapias inmunológicas surgió otra fuente de investigación que proponía el trasplante de células gliales para promover la remielinización en el SNC<sup>14</sup>. Por tanto, se llegaba a finales de la década de 1990 buscando el objetivo de la remielinización centrado en tres procedimientos:

- Empleo de factores de crecimiento.
- Trasplante de células formadoras de mielina.
- Terapia inmunológica intravenosa.

Sin embargo, los dos primeros presentaban una serie de problemas asociados que impedirían su éxito terapéutico en ese momento. El uso de factores de crecimiento de forma sistémica muy probablemente no realizaría el efecto deseado en el tejido afectado, actuando antes en tejido que no se encuentra afectado. Respecto al trasplante de células formadoras de mielina todavía no era posible su realización. Debido a la no tolerabilidad de células homólogas producidas por un organismo inmunológicamente diferente. En ese momento se desconocía los factores de crecimiento necesarios para cultivar células homólogas humanas, por tanto, el trasplante era un objetivo inviable todavía. En cambio, la terapia inmunológica intravenosa era la única que había incrementado la evidencia de una mejoría en el proceso de remielinización<sup>15</sup>.

## 5.2 Terapia inmunológica y remielinización

A finales de los años 90 se pretendió dilucidó parte del componente inflamatorio de la esclerosis múltiple, resaltando el papel de las citocinas. Estas proteínas son secretadas por los leucocitos y por algunas células no leucocitarias, y su función es la de ser mediadores intercelulares<sup>16</sup>. El proceso inflamatorio cursa con la destrucción de la mielina y los oligodendrocitos, producido por las infiltraciones en el SNC de células inmunitarias activadas y células gliales endógenas, que producen la liberación de citocinas, que contribuyen al proceso de desmielinización. Estos datos sugieren que podrían desempeñar un papel fundamental en los procesos de remielinización<sup>17</sup>.

La terapia inmunológica con inmunoglobulina intravenosa era el tratamiento de elección para trastornos autoinmunes neurológicos y era muy frecuente su empleo en ensayos clínicos como tratamiento de referencia en esclerosis múltiple. Los estudios en modelos animales de la enfermedad lo avalaban. Se demostró que la combinación terapéutica de la IgM e IgG policlonal humana promovía la remielinización. Los mecanismos de acción de una y otra inmunoglobulina son completamente diferentes. La IgG tiene un efecto inmunomodulador, siendo esta actividad modificadora de la acción del sistema inmune. Mientras que la IgM depende de su reactividad con los antígenos del SNC. Por ello se establece el efecto sinérgico positivo del uso concomitante de ambas inmunoglobulinas ofreciendo inmunomodulación y unión con los antígenos presentes en el SNC, ofreciendo un refuerzo positivo en la terapéutica de la enfermedad<sup>18</sup>.

A principios de los años 2000 se produjo un descubrimiento biológico muy importante en el estudio de la esclerosis múltiple. Se comprobó que pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente producen anticuerpos específicos para las células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs). Estas células poseen en su superficie la glucoproteína AN2. Los anticuerpos bloquean a estas células y por tanto bloquean la remielinización. Se comprobó a nivel bioquímico que los pacientes con la forma activa de esclerosis múltiple remitente-recurrente contienen en su líquido cefalorraquídeo (LCR) el anticuerpo anti AN2. Mientras que los pacientes en la forma inactiva no lo poseen<sup>19</sup>.

Con el avance del nuevo milenio se avanzó en el conocimiento de las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) datándose de una cantidad entre el 5-8 % de las células gliales en el SNC. Su función en el SNC no dañado era bastante desconocida. Mientras que en un SNC dañado sufren mitosis continuas e hipertrofia, producidas por algunos factores de crecimiento y citocinas. Su importancia en el ámbito de la esclerosis múltiple es que son las encargadas de reemplazar a los oligodendrocitos que han sido destruidos durante el proceso patológico. La remielinización se produce; pero es un proceso muy lento y se ha visto que en las últimas fases de la enfermedad no se realiza. Las causas no se han esclarecido, se barajaban las hipótesis de una disminución del número de OPCs, una inhibición funcional dentro de la cicatriz glial o el daño a los axones que evitan la desmielinización<sup>20</sup>. La comunidad científica buscaba respuestas al mayor enigma de la esclerosis múltiple. Si se había comprobado que el proceso de remielinización se producía, ¿por qué el proceso fallaba?

Un estudio postmortem en enfermos de esclerosis múltiple permitió obtener muestras de 48 zonas afectadas del SNC con lesiones crónicas, donde se estudiaron los niveles de oligodendrocitos y OPCs por diferentes técnicas inmunohistoquímicas y microscópicas. Buena parte de las muestras analizadas, 34 de 48, mostraron la presencia de oligodendrocitos. Por tanto, el fallo en la remielinización no se encontraba en la ausencia de OPCs o de oligodendrocitos. El problema eran los axones que no eran receptivos para llevar a cabo el proceso de remielinización. Por tanto, se habría un nuevo campo de investigación donde era primordial entender la interacción entre los oligodendrocitos, los axones y el ambiente de desarrollo de las lesiones neuronales<sup>21</sup>.

Los avances farmacológicos en busca de la remielinización encontraron los primeros resultados positivos en el fingolimod (GILENYA®). Se trata de un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. A concentraciones nanomolares fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P1) localizado en los linfocitos, y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica fácilmente para unirse al receptor S1P1 localizado también en células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P1 en los linfocitos, el fármaco bloquea la



capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución de los linfocitos. Aunque su mecanismo de acción todavía no está descubierto, se ha planteado su más que posible papel en la remielinización gracias a los estudios realizados en un modelo animal autoinmune<sup>22</sup>. El fármaco fue aprobado para el uso clínico en 2010 por la Agencia Americana del Medicamento (FDA)<sup>23</sup> y en 2011 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>24</sup>.

A parte del fingolimod, se propusieron con posterioridad como tratamientos efectivos para la remielinización, los antagonistas muscarínicos que inhiben la activación de las vías parasimpáticas como la benztropina. Fármaco usado en la enfermedad de Parkinson que se ha visto en modelos experimentales que estimula la remielinización y posiblemente estimula la diferenciación de las OPCs por bloqueo de la ruta de señalización Notch, implicada en el proceso de remielinización. Por ello se está valorando la realización de un ensayo clínico para ver su eficacia en esclerosis múltiple<sup>25</sup>.

### **5.3 Terapia celular y remielinización**

Adicionalmente, se ha evaluado el papel de la terapia celular para favorecer la remielinización en la esclerosis múltiple. En modelos animales, se ha aislado y cultivado *in vitro* células madre neurales multipotentes aisladas de la corteza y del hipocampo embrionario en ratones<sup>26</sup>. Por tanto, se investigó las posibilidades de diferenciar las células madre neurales *in vitro* en oligodendrocitos e implantarlos en el modelo experimental animal, con el objetivo de ver si esos oligodendrocitos eran capaces de realizar sus funciones con normalidad o si por el contrario el proceso no era efectivo. Pero el principal problema residía en que el proceso de diferenciación de células madre neurales a oligodendrocitos *in vitro* era por el momento desconocido<sup>27</sup>. Por tanto, no se podría llevar a cabo por el momento.

Otros estudios han permitido observar que la terapia basada en células madre mesenquimales mejora los síntomas y repara el SNC en la encefalitis experimental autoinmune. Las células madre mesenquimales son células pluripotentes adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos

linajes celulares como los condrocitos, osteocitos y adipocitos entre otros<sup>28</sup>. El tratamiento de células madre mesenquimales autólogas (mismo individuo) y alogénicas (misma especie) de momento se ha centrado en pacientes oncohematológicos, pero también hay una línea de investigación para el tratamiento en esclerosis múltiple. Por ello se creó un grupo de investigación sobre el potencial terapéutico del trasplante de células madre mesenquimales en esclerosis múltiple, Grupo de Estudio Internacional del Trasplante de células madre mesenquimales (International Mesenchymal Stem Cell Transplantation Study Group, IMSCTSG) reuniendo a científicos de todo el mundo y todos los campos de interés desde la neurología, inmunología y biólogos expertos en células madre<sup>29</sup>.

Los nuevos descubrimientos y avances en células madre embrionarias y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Son sobre la necesidad fundamental de aplicar el tratamiento por las correctas vías de administración, y no otras. Siendo la principal vía de administración la vía intravenosa o intratecal.

Las nuevas investigaciones también buscan la estimulación endógena de las células madre neurales con factores de crecimiento, ofreciéndose como un más que posible opción terapéutica para la esclerosis múltiple<sup>30</sup>.

#### **5.4 Papel de la neuroprotección en la remielinización.**

Los nuevos avances en neurobiología hacían hincapié en la capacidad regenerativa endógena de las células madre neurales. Destacando la capacidad para renovarse y diferenciarse en neuronas o células gliales. Su producción está ligada al tubo neural de un cerebro en proceso de desarrollo. Aunque en muchas menores concentraciones, las células madre neurales también existen en el cerebro adulto y en el cerebro de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Las zonas de producción están restringidas a dos lugares especiales: la zona subventricular de los ventrículos laterales<sup>31</sup> y la zona subgranular del hipocampo<sup>32</sup>. La neurogénesis es el proceso de desarrollo neuronal en el organismo. Mientras que la gliogénesis es el proceso de formación, diferenciación y desarrollo de los astrocitos y oligodendrocitos. La formación de oligodendrocitos (oligodendrogenesis) es limitada y está

localizada en la zona subventricular de los ventrículos laterales formando las OPCs. Para que se produzcan los procesos de remielinización es necesario que las OPCs se agrupen y diferencien en oligodendrocitos maduros con capacidad remielinizante.

Con los avances en la neurobiología del SNC, se hablaba del papel fundamental de las neurotrofinas, siendo una familia de factores de crecimiento que regulan el desarrollo y mantenimiento de las células del sistema nervioso<sup>33</sup>. Mientras que el conocimiento de la implicación de las neurotrofinas en el SNC había sido estudiado y conocido, la relación con las células gliales es más reciente y desconocida. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado su implicación en el desarrollo, diferenciación, supervivencia y regeneración de los oligodendrocitos y los OPCs favoreciendo así la regeneración de mielina<sup>34</sup>.

El nuevo enfoque terapéutico estaba basado en la neuroprotección. Por ello, se ha visto en el acetato de glatiramero (Copaxone®) es un tratamiento novedoso por su acción conjunta de supresión inmunológica y su reciente actividad descubierta como neuroprotector<sup>35</sup>.

### **5.5 Implicación del sistema cannabinoide endógeno en la remielinización.**

Mientras que la incertidumbre de la terapéutica de remielinización seguía siendo indescifrada, se avanzaba en campos como el conocimiento del proceso de desmielinización. Se concluía que los oligodendrocitos y las vainas de mielina seguirían siendo destruidas mientras la enfermedad se encontrase activa. Una vez el axón ha sido desmielinizado puede<sup>36</sup> mantenerse desmielinizado, siendo muy peligroso ya que lo convierte en un axón débil y puede llegar a producirse su atrofia y muerte, o remielinizarse. Los avances seguían ocurriendo y se observó un posible papel del sistema cannabinoide en respuesta a la neuroinflamación, estableciéndose como como una posible herramienta terapéutica.

El sistema cannabinoide endógeno es un sistema fisiológico interno formado por los receptores cannabinoideos, los ligandos endógenos y las enzimas

encargadas de la síntesis y degradación. Su gran importancia destaca por su implicación en la regulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos. Los cannabinoides son sintetizados y liberados a demanda, y su producción aumenta en situaciones de neuroinflamación y de daño neural. Las acciones en las células gliales se caracterizan por una disminución en la expresión de mediadores inflamatorios y de citocinas proinflamatorias. Además, los cannabinoides pueden ejercer acciones neuroprotectoras a través de diferentes tipos de mecanismos y en modelos experimentales de esclerosis múltiple habían atenuado la sintomatología, disminuido la inflamación y podían favorecer la remielinización<sup>37</sup>.

### **5.6 Nuevos avances farmacoterapéuticos.**

El primer ensayo clínico aleatorizado y controlado que ha documentado la eficacia remielinizante de un fármaco para el tratamiento de la esclerosis múltiple fue publicado en 2017 en la revista británica "The Lancet". Tratándose de un ensayo clínico unicéntrico, doble-ciego, aleatorizado cruzado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (RRMS) con neuropatía óptica desmielinizante crónica y que siguen una terapia con agentes inmunomoduladores. Para ello se utilizó el fumarato de clemastina como tratamiento estudiado frente a placebo. Un antihistamínico de 1ª generación (antagonistas receptores H1) que usado en dosis más altas de las habituales dio un resultado muy favorable. El resultado obtuvo una mejora en la respuesta ocular disminuyendo la latencia en 1,7 segundos/ojo de media. Señal que demuestra una recuperación de la velocidad de transmisión nerviosa en el nervio óptico. Por tanto, se comprueba un proceso remielinizador en el nervio. Destacando que el resultado sugiere que la remielinización puede mejorarse incluso en pacientes con un daño extendido<sup>38</sup>.

## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La terapéutica en esclerosis múltiple ha estado centrada en la modulación de la respuesta inmunológica, de ahí que la inmensa cantidad de fármacos aprobados y usados sean para ello.
- La terapia centrada en la remielinización ha sido menos focalizada e investigada. En parte por el gran desconocimiento sobre el tema.
- El estudio científico ha permitido un conocimiento mayor del proceso de remielinización en el sistema nervioso central.
- En la investigación en modelos experimentales animales sobre la búsqueda de acciones sobre la desmielinización-remielinización, es notorio el papel de los modelos tóxicos químicos. Aunque no nos permiten una aplicabilidad a lo que realmente representa la enfermedad, de forma que es necesario incorporar otros diseños en función de los objetivos de cada investigación.
- Sumando a la terapia farmacológica también se abre el campo de investigación para la terapia celular y el trasplante de células madre.
- A pesar de los esfuerzos y descubrimientos científicos el proceso terapéutico centrado en la remielinización no está establecido, y son necesarios más estudios en animales y humanos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Fauci F, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19th ed. EDITORES MHI, editor.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA; 2016.
2. Lublin FD, Reingold S, Cohen A, Cutter R, Sørensen S, Thompson AJ. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Julio 15; 83(3): p. 276-86.
3. Society NMS. Types of Multiple Sclerosis. [Online].; 2014 [cited 2018 Diciembre 10. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
4. Acción EMy. Tipos de Esclerosis Múltiple. [Online].; 2014 [cited 2018 Diciembre 10. Available from: <https://www.emyaccion.com/emyaccion-articulos/tipos-de-esclerosis-multiple/>.
5. Diagnosis and Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. [Online]. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=23917094>.
6. Palumbo S, Pellegrini S. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. [Online].; 2017 [cited 2019 Enero 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470145/>.
7. Torre-Fuentes L, Moreno-Jiménez L, Pytel V, Matías-Guiu JA, Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu J. Modelos experimentales de desmielinización-remielinización. *Neurología*. 2017 Julio.
8. Hommes OR. Remyelination in Human CNS Lesions. *Progress in Brain Research*. 1980; 53: p. 39-63.
9. Rodriguez M, Lennon VA, Benveniste EN, Merrill JE. Remyelination by oligodendrocytes stimulated by antiserum to spinal cord. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1987 Enero; 46(1): p. 84-95.
10. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. 1995 Octubre 27; 270(5236): p. 593-8.

11. The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1986 [Comunicado de prensa].; 1986 [cited 2018 Diciembre 12. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1986/summary/>].
12. Lubetzki C. Multiple sclerosis: role of growth factors and remyelination. *Presse médicale*. 1994 Noviembre 5; 23(34): p. 1577-81.
13. Noseworthy JH, O'Brien C, van Engelen G, Rodriguez M. Intravenous immunoglobulin therapy in multiple sclerosis: progress from remyelination in the Theiler's virus model to a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994; 57: p. 11-4.
14. Miller DJ, Asakura K, Rodriguez M. Central nervous system remyelination clinical application of basic neuroscience principles. *Brain pathology*. 1996 Julio 6; 3: p. 331-44.
15. Pöhlau D, Aktas O, Epplen C, Hartung HP, Hoffmann V, Przuntek H. Promoting remyelination as a future therapeutic principle in multiple sclerosis. *Der Nervenarzt*. 1998 Octubre; 69(10): p. 841-50.
16. National Center for Biotechnology Information. Cytokines. [Online].; 1991 [cited 2018 Diciembre 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68016207>].
17. Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or pro-remyelination? *Multiple Sclerosis*. 1998 Junio; 4(3): p. 169-73.
18. Bieber A, Asakura K, Warrington A, Kaveri SV, Rodriguez M. Antibody-mediated remyelination: relevance to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2000 Octubre 6.
19. Niehaus A, Shi J, Grzenkowski M, Diers-Fenger M, Archelos J, Hartung HP. Patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis synthesize antibodies recognizing oligodendrocyte progenitor cell surface protein: Implications for remyelination. *Annals of Neurology*. 2001 Marzo; 48(3): p. 362-71.

20. Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. *Trends in neurosciences*. 2001 Enero; 24(1): p. 39-47.
21. Chang AM, Tourtellotte WWMP, Rudick RM, Trapp BDP. Premyelinating Oligodendrocytes in Chronic Lesions of Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2002 Enero 17; 346: p. 165-73.
22. Kipp M, Amor S. FTY720 on the way from the base camp to the summit of the mountain: relevance for remyelination. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Marzo 12; 18(3).
23. Zhang Y, Guo TB, Lu H. Promoting remyelination for the treatment of multiple sclerosis: opportunities and challenges. *Neuroscience Bulletin*. 2013 Abril; 29(2).
24. Medicamento AEd. Ficha Técnica GILENYA (R). Ficha Técnica. Agencia Europea del Medicamento (EMA); 2015.
25. Kremer D, Küry P, Dutta R. *Multiple Sclerosis Journal*. [Online].; 2015 [cited 2018 Diciembre 26. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458514566419?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458514566419?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
26. Luna Medina R. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.[Online].; 2006 [cited 2018 Diciembre 16. Available from: [https://www.cienciatk.csic.es/Fotografias/Neuroesfera:+%5BFOTOGRAFIA+1%5D\\_25334.html](https://www.cienciatk.csic.es/Fotografias/Neuroesfera:+%5BFOTOGRAFIA+1%5D_25334.html)
27. Blakemore WF, Franklin RJ. Transplantation Options for Therapeutic Central Nervous System Remyelination. *Cell Transplantation*. 2000; 9: p. 289-294.
28. Arévalo Romero JA, Pérez Guerrero DM, Rodríguez Pardo VM. NOVA - PUBLICACIÓN CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS. [Online].; 2007 [cited 2018 Diciembre 22. Available from: [http://www.unicolmayor.edu.co/invest\\_nova/NOVA/nova8\\_artrevis1.pdf](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/nova8_artrevis1.pdf)
29. Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, Karussis D, Frassoni F, Lazarus H, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation



- as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010 Enero 10; 16(4).
30. Michailidou I, de Vries HE, Mol EM, van Strien ME. *Frontiers in Neuroscience*. [Online].; 2015 [cited 2019 Enero 4. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00454/full#B37>].
31. Gage, F. H., Kempermann, G., Palmer, T. D., Peterson, D. A., and Ray, J. (1998). Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J. Neurobiol.* 36, 249–266.
32. Quiñones-Hinojosa, A., Sanai, N., Gonzalez-Perez, O., and Garcia-Verdugo, J. M. (2007). The human brain subventricular zone: stem cells in this niche and its organization. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 18, 15–20. doi: 10.1016/j.nec.2006.10.013.
33. Elsevier. ScienceDirect. [Online].; 2013 [cited 2018 Diciembre 17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/neurotrophins>].
34. Althaus HH. Remyelination in multiple sclerosis: a new role for neurotrophins? *Progress in Brain Research*. 2004 Enero; 146: p. 415-32
35. Kreitman RR, Blanchette F. On the horizon: possible neuroprotective role for glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004 Mayo 1; 10(3): p. 81-9.
36. Zhao C, Fancy SP, Magy L, Urwin JE, Franklin RJ. Wiley Online Library. [Online].; 2005 [cited 2018 Diciembre 19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7580.2005.00456.x>
37. Mestre L, Correa F, Docagne F, Clemente D, Ortega-Gutiérrez S, Arévalo-Martín A, et al. CSIC. [Online].; 2006 [cited 2018 Diciembre 20. Available from: <http://digital.csic.es/bitstream/10261/8639/1/Guaza%20C%20Rev%20Neurol.pdf>
38. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2017 Octubre 10; 390(10111).

