



# “NUEVAS TERAPIAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: LA REMIELINIZACIÓN COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA”

Autor: Rocío Díaz- Laviada Mesa  
Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del Sistema Nervioso Central (SNC)

**Origen autoinmune:** infiltración de linfocitos Th1 y TH17 en el SNC, donde atacan las vainas de mielina que recubren los axones

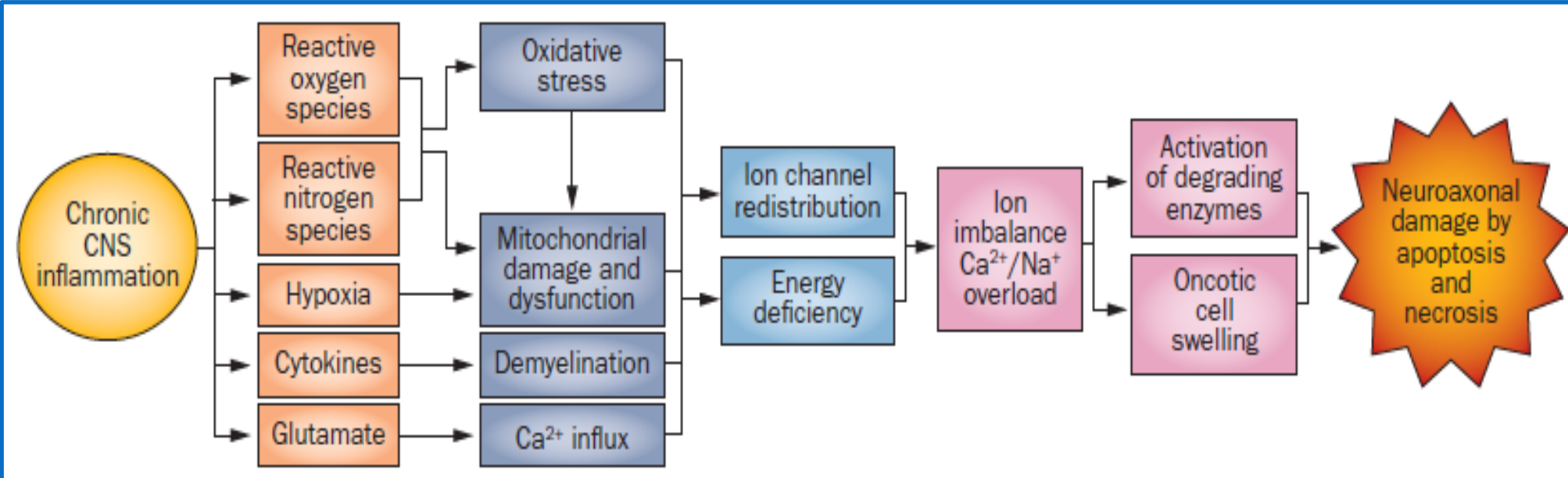


Fig.1: Mecanismos de neurodegeneración (3)

### FACTORES GENÉTICOS

Gen del receptor HLA-DRB1

### FACTORES AMBIENTALES:

Infección por el virus Epstein-Barr, tabaco, toxinas, vitamina D

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

- EM remitente-recurrente (EMRR)
- EM secundaria-progresiva (EMSP)
- EM progresiva-primaria (EMPP)
- EM progresiva-recurrente (EMPR)

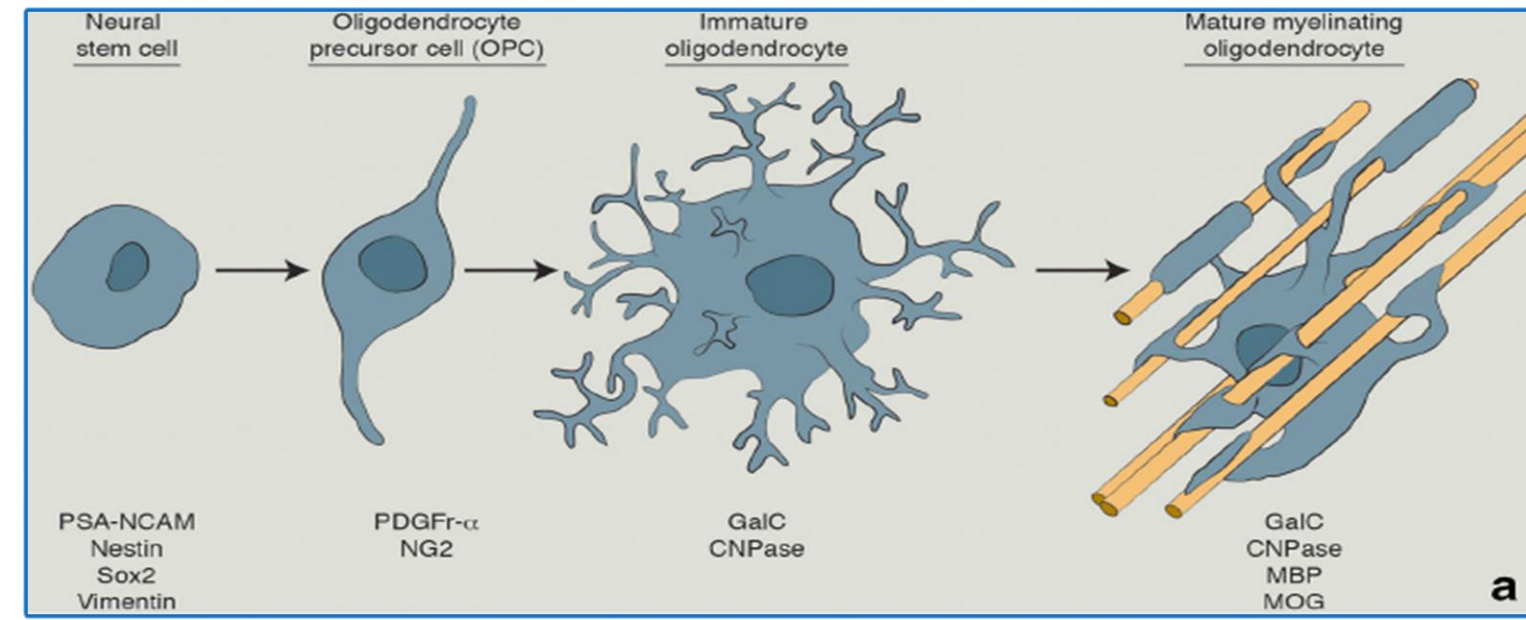


Fig.2: Proliferación y maduración de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs)

### DMT DE PRIMERA ELECCIÓN

Agente	Dosis/ vía/ frecuencia de administración	Tasa reducción brotes vs. placebo
Interferón β-1b (Betaseron®)	250 µg/ SC/ Cada dos días	33%
Interferón β-1a (Avonex®)	30 µg/ IM/ Semanal	18%
Interferón β-1a (Rebif®)	44 µg/ SC/ Tres veces a la semana	33%
Acetato de glatiramer (Copaxone®)	20 µg/ SC/ Diaria	29-34%

### DMT DE ÚLTIMA GENERACIÓN

Agente	Dosis/ vía/ frecuencia de administración	Tasa reducción brotes vs. placebo
Mitoxantrona (Novantrone®)	300 mg/ IV/ Cada 4 semanas	48%
Natalizumab	300 mg/IV/ Cada 4 semanas	68%
Alemtizumab (Lemtrada®)	12 mg/ IV/ 5 días + 3 días (Anual)	49-54% (vs. IFN β-1a)
Daclizumab	150 mg y 300 mg/ SC/ Cada 4 semanas	50-54%
Ocralizumab	600 mg/ IV/ 24 semanas	En estudio
Teriflunomide (Aubagio®)	7-14 mg/ ORAL/ Diaria	31-36%
Dimetil fumarato (Tecfidera®)	240 mg/ ORAL/ 2 al día	44-53%
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg/ ORAL/ Diaria	53%

## OBJETIVO Y METODOLOGÍA

**OBJETIVO:** revisar las principales estrategias terapéuticas de remielinización, analizando los resultados obtenidos en los diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* y presentando las conclusiones más relevantes.

**METODOLOGÍA:** Búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de publicaciones científicas. Palabras clave: Multiple sclerosis + *genetics, risk factors, therapies, remyelination, mesenchymal stem cells, cell therapy*. Se seleccionaron revisiones bibliográficas de relevancia. La información de ensayos clínicos se buscó en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

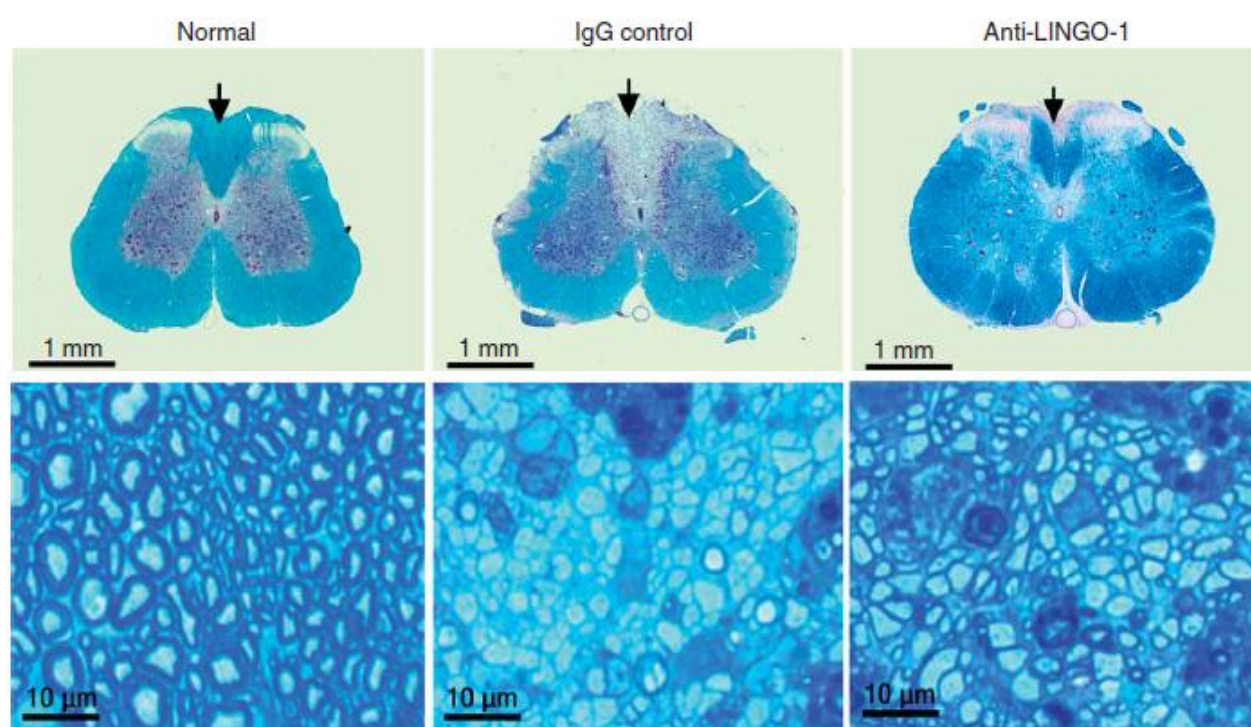
## RESULTADOS

### rHlgM22

- Anticuerpo recombinante que induce la proliferación y maduración de OPCs y su supervivencia por inhibición de la apoptosis.
- Acción dependiente a factores liberados por astrocitos y microglia: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) (6).

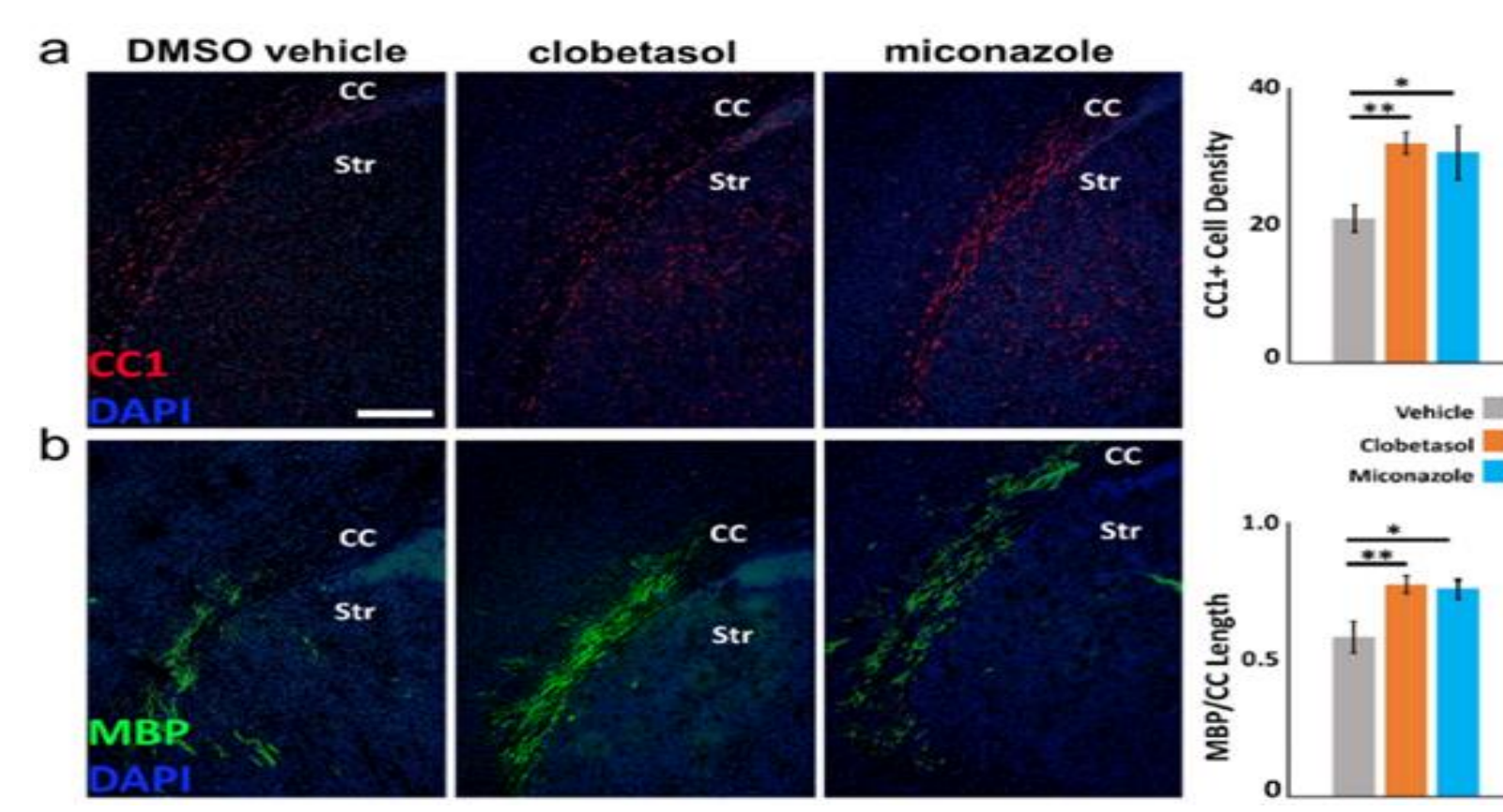
### Anti-LINGO-1

- LINGO-1 es un regulador negativo del proceso de diferenciación y formación de mielina de las OPCs.
- Interacciona con el receptor Nogo inhibidor de mielina.
- El bloqueo de la proteína incrementa la diferenciación y maduración de los OPCs.
- Recuperación funcional → Recuperación de la integridad axonal y del recubrimiento de mielina.



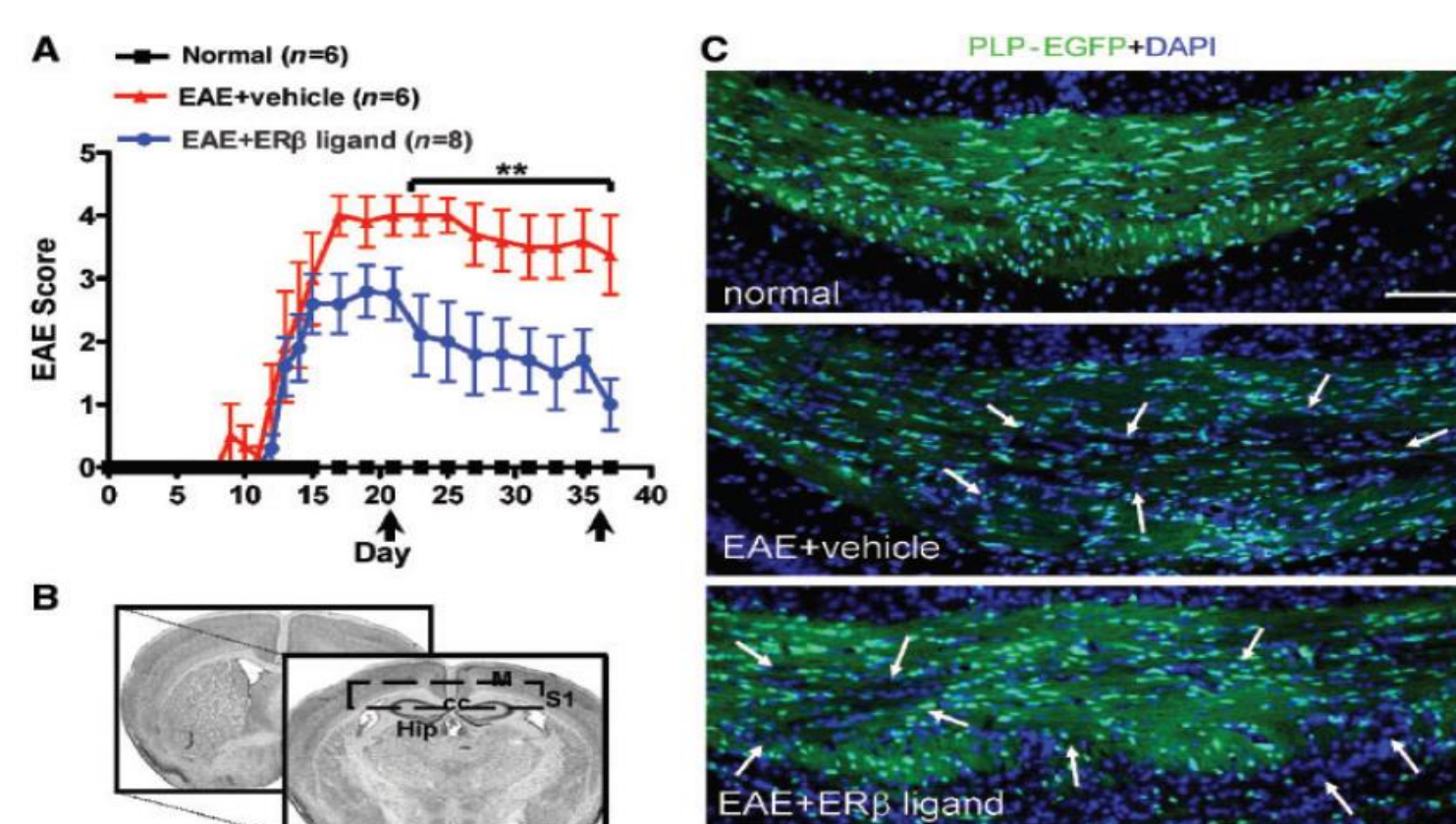
Médula espinal de ratones sanos (izquierda), con tratamiento control (centro) y tratados con anti-LINGO-1 (derecha). Zonas pálidas indican desmielinización, zonas azules mielinización. Secciones teñidas con azul de toluidina en las que se aprecia el proceso de remielinización (derecha) frente a los controles (centro). La vaina de mielina en los ratones tratados con anti-LINGO-1 es más fina que la de ratones sanos (izquierda) (7)

### CLOBETASOL Y MICONAZOL: Nuevas indicaciones



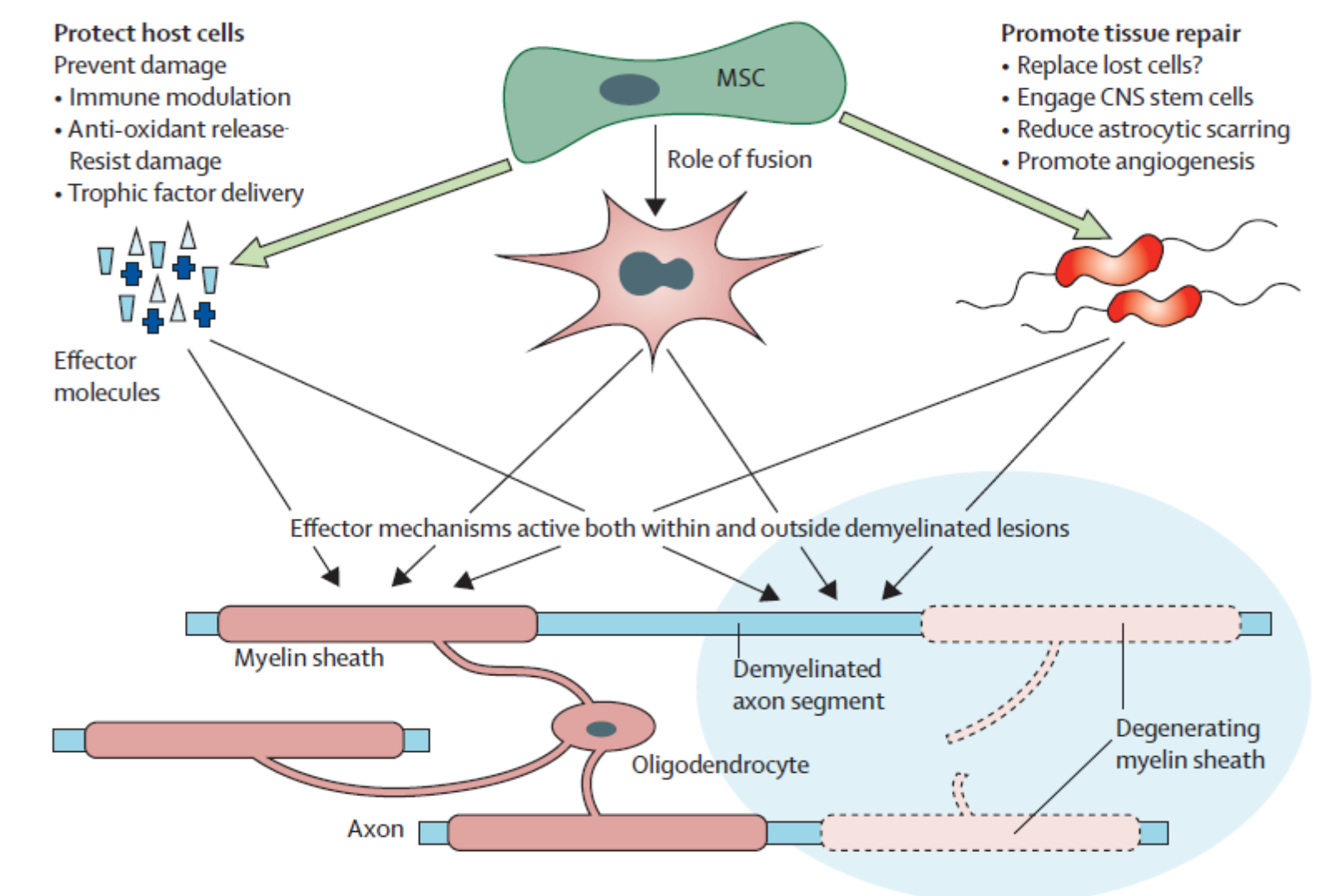
Cuerpo calloso de ratones tratados 4 días con vehículo, clobetasol (2 mg/kg), y miconazol (10mg/kg). En CC1 (rojo) oligodendrocitos formados tras tratamiento. El MBP (verde) permite identificar la extensión de la remielinización. (8)

### TERAPIA HORMONAL: Ligando del receptor estrogénico β



Tratamiento con diarilpropionitrilo en ratones con EAE crónica progresiva. (A) A los 20 días, se observa una diferencia significativa en los ratones tratados con diarilpropionitrilo frente a los tratados con placebo. (C). Áreas de remielinización en microscopio de fluorescencia: Oligodendrocitos marcados con GFP (Green fluorescent protein). La mielina se observa teñida de azul con DAPI. (9)

### TERAPIA CELULAR: Células madre mesenquimales (MSCs)



Mecanismos por los que las células madre mesenquimales podrían contribuir a la prevención de la neurodegeneración y a promover la remielinización (10)

### MODELOS ANIMALES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Inducción	Modelo	Ventaja/ desventaja
Autoinmune	Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE)	✓ Aproximación fisiológica de la enfermedad (estudio de la EM)
		✓ Versátil y accesible
		× Desmielinización y remielinización tienen lugar a la vez
Viral-autoinmune	Encefalomielitis Murina de Theiler (TMEV)	✓ Aproximación fisiológica de la enfermedad
		× Desmielinización y remielinización tienen lugar a la vez
Tóxicos	Cuprizona, lioleocitina	✓ Útil para el estudio de la remielinización
		× No es representativo de la enfermedad
Genética	Ratones Jimpy, Shiverer (shi), Rumpshaker	✓ Útil para estudio de disfunciones en mielinización y respuesta axonal
		× No es representativo de la enfermedad

## CONCLUSIONES

- La **inmunomodulación** es insuficiente como única estrategia terapéutica en esclerosis múltiple.
- El proceso de **remielinización** constituye una interesante vía de investigación y supone un nuevo abordaje de una enfermedad de gran complejidad.
- Los resultados obtenidos en modelos experimentales han permitido el avance de las investigaciones. Los tratamientos con anti-LINGO-1 están siendo estudiadas en ensayos clínicos de fase 2 y los primeros ensayos de fase 1 de rHlgM22 ya han sido completados.
- Determinar el papel que **moléculas ya utilizadas en clínica** tienen en estos procesos, permite un avance más rápido en la investigación de tratamientos.
- La **terapia celular** es una alternativa en pacientes con EMSP refractarios a otros tratamientos.
- La **combinación** de las DMTs utilizadas actualmente en clínica con nuevos fármacos podría mejorar considerablemente el pronóstico de la EM.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52(1):61–76.
- Ramagopalan S V, Dobson. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9(7):727–39.
- Friese M a, Schattling B. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;10(4):225–38.
- Gudi V, Gingele S, Skripuletz T, Stangel M. Glial response during cuprizone-induced de- and remyelination in the CNS: lessons learned. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014;8(March):73.
- Watzlawik JO, Warrington AE, Rodriguez M. PDGF is Required for Remyelination-Promoting IgM Stimulation of Oligodendrocyte Progenitor Cell Proliferation. *PLoS One*. 2013;8(2):1–16.
- Mi S, Hu B, Hahn K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2007 Oct;13(10):1228–33
- Najm FJ, Madhavan M, Zaremba A, Shick E, Karl RT, Factor DC, et al. Drug-based modulation of endogenous stem cells promotes functional remyelination in vivo. *Nature* [Internet]. 2015.
- Crawford DK, Mangiardi M, et al. Oestrogen receptor β ligand: A novel treatment to enhance endogenous functional remyelination. *Brain*. 2010;133(10):2999–3016.
- Rice CM, Kemp K, Wilkins A, Scolding NJ. Cell therapy for multiple sclerosis: An evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;382(9899):1204–13