

Mecanismos patogénicos en la esclerosis múltiple

A. García Merino

Servicio de Neurología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Introducción

En el momento actual existen pocas dudas sobre la naturaleza inmunopatogénica de las lesiones de la esclerosis múltiple (EM). No está claro, en cambio, que la enfermedad sea realmente autoinmune, esto es, secundaria a auto-reactividad contra componentes antigénicos del sistema nervioso central (SNC). Siguen existiendo enormes lagunas de conocimiento sobre un gran número de aspectos relativos a la etiopatogenia de la EM, pero en los últimos años el avance de la inmunología ha ampliado considerablemente la información sobre la enfermedad. Las técnicas de clonaje celular, la hibridación *in situ*, los nuevos anticuerpos monoclonales, la citometría de flujo, entre otros nuevos métodos de estudio, están permitiendo una mejor comprensión de algunos de los enigmas que plantea la enfermedad.

En el presente trabajo mencionaremos en primer lugar algunos de los aspectos más destacables de las anomalías de las células T en lesiones, sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR), de la inmunidad humoral, de la regulación inmune y de otras células como las NK y los macrófagos. En un segundo punto se revisará la lista de los presuntos antígenos contra los que se piensa que se establece la respuesta inmune. Un tercer apartado comentará la posible secuencia de acontecimientos que conduce a la formación de las lesiones. Después se avanzarán algunas de las hipótesis relativas a la falta de remielinización de las lesiones. Por último, se expone qué niveles patogénicos podrían ser teóricamente abordables a la terapéutica de la EM.

Anomalías inmunológicas

Es bien sabido que la posibilidad de que la EM sea una enfermedad de naturaleza inmunológica se planteó en los años treinta sobre la base de criterios morfológicos por la presencia de inflamación, daño parenquimatoso y ausencia de tóxico conocido o agente infeccioso¹. En las lesiones de EM existe un infiltrado inflamatorio perivascular y parenquimatoso compues-

to sobre todo de células T y macrófagos. Los estudios iniciales con anticuerpos monoclonales revelaron, entre otras cosas, que la presencia de células T4+ estaba asociada a actividad de las lesiones², y que astrocitos y células endoteliales expresaban antígeno de clase II (Ia+), necesarios para la presentación de antígeno³. Estudios recientes con marcaje doble de células revelan la presencia predominante del fenotipo de células T CD2, 3, 8, esto es, supresor-citotóxico, con escasos antígenos de activación y que la expresión de antígenos de clase II está restringida a células macrófágicas, al tiempo que se comprueba que las células endoteliales expresan sobre todo antígeno de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad⁴.

En sangre periférica pueden detectarse diversas anomalías de las células T:

1. Rápida migración de células al SNC desde la sangre periférica de pacientes con EM crónica progresiva, lo que sugiere que la actividad de la enfermedad está asociada a dicho tránsito acelerado^{5,6}.

2. Anomalías de la inmunorregulación consistentes en pérdida de la supresión funcional en relación con la actividad clínica⁷. Dicha pérdida se supuso que estaba relacionada con la desaparición transitoria de las células T8+ circulantes⁸, algo que no se pudo comprobar en estudios con citometría de flujo⁹. Hoy día se acepta que la pérdida de la función supresora (que también se detecta en otras enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico) no se asocia con la presencia o ausencia global de células CD8+. Estudios recientes han demostrado en EM crónica progresiva la disminución de una población de células T inductora-supresora, CD4+ 2H4+¹⁰. En formas recidivantes-remitentes se ha observado una correlación entre la actividad clínica y la reducción de células CD4+ y CD45+, sin apreciar un descenso global de las células CD4+¹¹.

3. Las células del LCR consisten fundamentalmente en CD4+ con descenso de las CD8+¹². A diferencia de las células obtenidas en las lesiones, presentan mínimamente recep-

tor de interleucina-2, lo cual sugiere que las células obtenidas en el LCR no reflejan adecuadamente los acontecimientos inflamatorios del parénquima. Por otra parte, son selectivamente refractarias a la estimulación por vía de CD2 pero no por CD3, a diferencia de las células de sangre periférica⁶. Las células del LCR expresan abundantemente antígeno de activación T_H, lo cual sugiere activación a largo plazo de células T. Los estudios de clonalidad de células T del LCR han revelado células T oligoclonales, esto es, derivadas de un pequeño número de células T progenitoras, lo que puede indicar limitada especificidad antigénica en las células T del LCR en formas crónicas-progresivas de EM, y que pudieran representar clones autorreactivos contra antígenos relevantes en la patogenia de la desmielinización⁶.

Con respecto a anomalías humorales en la EM las características de las inmunoglobulinas son bien conocidas, sobre todo en LCR (para revisión¹³), donde se detecta incremento porcentual de IgG, que se sintetiza localmente y que presenta restricción de heterogeneidad (subclases, cadenas ligeras, alotipos, movilidad electroforética). Es característico encontrar bandas oligoclonales de IgG en LCR de la mayoría de enfermos, con un patrón que difiere entre enfermos y que suele persistir sin cambios a lo largo de la vida del paciente, sin relación con la actividad clínica. En su mayoría, se desconoce la especificidad de la IgG anómala del LCR suponiéndose que representa e producto de células confinadas en el SNC y activadas por mecanismos desconocidos. En las placas desmielinizadas también se encuentra IgG, sobre todo IgG1. Asimismo, se han descrito anomalías referentes a IgA e IgM.

En la EM se han detectado inmunocomplejos circulantes en suero y LCR, pero también en otras enfermedades neurológicas y su papel en la patogenia de la enfermedad es incierto. Desde una perspectiva teórica pudiera ser de gran interés la identificación del antígeno ligado a la inmunoglobulina. Estudios efectuados no han identificado un antígeno específico de enfermedad¹⁴.

Con respecto a otras células inmunes, se ha estudiado repetidamente la citotoxicidad natural (NK) en la EM con resultados contradictorios¹⁵. La citotoxicidad dependiente de anticuerpos también ha sido objeto de diversos estudios, si bien existen importantes dudas sobre los resultados debido a cuestiones metodológicas. Los monocitos/macrófagos se observan en abundante número en las lesiones. Expresan

antígeno de clase II y son efectores de desmielinización probablemente en relación con la interacción entre receptores de Fc de los macrófagos e inmunoglobulinas contra componentes de la mielina¹⁶.

¿Existe un antígeno propio o extraño en el SNC contra el que se establece la respuesta inmune?

Desde los años treinta se sabe que puede inducirse enfermedad inflamatoria del SNC con la inyección repetida de tejido nervioso¹⁷, enfermedad denominada encefalomielitis alérgica experimental (EAE). El conocimiento cada vez más profundo de este modelo experimental, la identificación de la proteína básica de mielina (PBM) como principal agente encefalitógeno —entre otros—, de un lado, y de otro la sugerencia epidemiológica de la importancia de un agente exógeno y los resultados de los primeros ensayos serológicos en EM contra virus¹⁸, han conducido a la realización de innumerables estudios tendentes a demostrar reactividad específica frente a componentes de la sustancia blanca y diversos agentes infecciosos, fundamentalmente virus. Se han realizado ensayos frente a tejido cerebral, mielina completa, extractos de mielina, oligodendrocitos, gangliósidos, galactocerebrósido, proteolípido, glucoproteína asociada a la mielina y, sobre todo, con mucha diferencia, PBM. La mayoría de estas investigaciones se ha centrado en la búsqueda de anticuerpos específicos en sangre, LCR o lesiones, mediante diferentes técnicas, entre ellas inmunofluorescencia indirecta, radioinmunonálisis y ELISA. Desafortunadamente no se ha podido concluir que en la EM exista una respuesta humoral específica de enfermedad, pese a que los pacientes presentan por lo general una tasa de anticuerpos frente a distintos antígenos más elevada que los controles sanos u otros pacientes neurológicos.

En relación a la presunta etiología vírica, el ímpetu inicial de los estudios que demostraban tasas aumentadas de anticuerpos antivíricos frente a algunos agentes, como el sarampión o la rubéola pronto se vio frenado por la demostración de que los anticuerpos, fundamentalmente de clase G, parecían corresponder a activación policlonal inespecífica de clones de células B atrapados en el SNC y pre-programados contra virus comunes¹⁹. Un nuevo impulso a los estudios sobre anticuerpos víricos en sangre y LCR de pacientes con EM ha venido dado recientemente por la demostración de an-

anticuerpos contra los retrovirus HTLV I, II y III en estos pacientes²⁰. Las esperanzas que este hallazgo parecía aportar sobre el conocimiento de la etiología de la EM, en particular tras la demostración de que algunas enfermedades neurológicas, como la paraparesia espástica tropical, están causadas por retrovirus, pronto se han disipado, ya que estudios posteriores no han encontrado diferencias significativas entre pacientes y controles²¹. Otros estudios víricos sobre aislamiento en fluidos o tejido cerebral e inoculación han resultado negativos o inconsistentes. La hibridación *in situ* ha revelado genoma vírico del virus del sarampión y del herpes simple en encéfalo de algunos enfermos y controles, lo que indicaría persistencia de material vírico sin ninguna repercusión etiológica²².

La demostración de reactividad de las células T ha sido mucho más compleja por razones técnicas, como el número escaso de células en LCR o tejido y la posibilidad de que las clonas relevantes de sangre periférica quedaran ocultas en el conjunto de las células T estudiadas. Las técnicas actuales de expansión clonal permiten una valoración mucho más fiable de la proliferación celular frente a antígenos. Los estudios de reactividad de células clonadas no son numerosos por el momento. Uno de ellos, utilizando clonas derivadas de sangre periférica, LCR y placas desmielinizantes, no encontró reactividad frente a PBM o proteolípido, a diferencia de lo que sucedía con las clonas de un paciente con encefalomiелitis postinfecciosa, que proliferaban frente a PBM, avalando la hipótesis avanzada hace años de que esta última enfermedad se establece por sensibilización frente a PBM, lo cual hace que la EAE y la encefalomiелitis postinfecciosa sean enfermedades virtualmente idénticas^{6,23}. Con respecto a la PBM es importante reseñar que en individuos normales es posible encontrar clonas reactivas, lo cual plantea una serie de cuestiones relativas a la autotolerancia que escapan al propósito de esta revisión.

Posible secuencia de acontecimientos que conducen a la EM

La mayoría de lo que sabemos sobre la patogenia de la EM proviene de los modelos experimentales de desmielinización autoinmune, por lo que resulta obligado referirse a ellos, si bien someramente. El modelo más importante es la EAE, inducida por antígeno, en general PBM, en coadyuvante completo de Freund. La varian-

te crónica-recidivante de EAE reúne numerosas similitudes con la EM, lo que la hace un modelo óptimo: existe un curso fluctuante, hay importante desmielinización, se detectan bandas oligoclonales, hay retraso en la conducción nerviosa central, etc. (para revisión^{24,25}). Se sabe que la EAE es una enfermedad producida por una población de células T *helper-inducer* sensibilizadas contra PBM y que pueden provocar la enfermedad en experimentos de transferencia pasiva. Pese a tratarse de un modelo puramente producido por células T, los anticuerpos contra el tejido nervioso parece que desempeñan cierto papel complementario que incrementa la desmielinización²⁶. Un punto de capital importancia en la comprensión de la secuencia de acontecimientos que originan el daño cerebral es la identificación del lugar donde interaccionan las células de la sangre para producir rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) normalmente impermeable al paso de células. Los estudios iniciales supusieron que el reconocimiento del antígeno se efectuaría a nivel de las células endoteliales de la sustancia blanca que, mediante la expresión de antígenos de clase II, presentarían el antígeno PBM pasivamente difundido desde el parénquima. Esta idea se ha visto cuestionada recientemente al no poder demostrarse células endoteliales la + en la EAE, lo cual implica un mecanismo de interacción distinto con antígenos de clase I abundantemente expresados por dichas células²⁷. De modo semejante, tampoco se ha podido demostrar una significativa expresión de antígenos de clase II en células endoteliales de lesiones activas de EM, como ya se comentó anteriormente⁴. Es posible que en EM las células CD8+, que predominan en el infiltrado lesional, adquieran función citotóxica sin participación de señal *helper*, como está descrito²⁸ y que se activen por presentación del antígeno relevante en el endotelio, iniciando una cadena de acontecimientos no bien conocidos, pero que implicarían enzimas proteolíticas, mediadoras de la inflamación, linfocinas, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, y otras sustancias, todo lo cual provocaría la rotura de la BHE, extravasación de fluido rico en proteínas y paso de células. De este modo, se originaría ampliación de la inflamación con sustancias como las prostaglandinas que modulan fenotipos de células T, presentación de antígeno en el parénquima por los macrófagos, y acaso por la propia glía, y desmielinización. La denudación de la mielina se lleva a cabo por macrófagos quizás en relación con anticuerpos. A este respec-

to es interesante la observación de la pertenencia de los anticuerpos contra PBM en EM a dos subclases de IgG, IgG1 e IgG3 citofílicas para macrófagos, lo que pudiera sugerir un papel en la fagocitosis dependiente de anticuerpos²⁹.

Las hipótesis patogénicas sobre la EM más comúnmente aceptadas^{1,25} suponen que la enfermedad se inicia tras la exposición a un agente vírico de tipo mixto, paramixto, herpes o poxavirus que ocurre en la infancia, determina una sensibilización subumbral de células T y B a componentes de la mielina central, implicando células de memoria, y provoca encefalomielitis limitada a la sustancia blanca que no se suprime en individuos con inmunorregulación genéticamente anormal. Tras un período de latencia de 10 a 20 años el proceso se reactiva por la intervención de factores desconocidos (acaso infecciones, estrés, etc.) que hacen que se rebase el umbral de tolerancia y se presente antígeno en las células endoteliales de la sustancia blanca. Las células específicas pasan al parénquima donde reconocen el antígeno presentado y producen mediadores que alteran completamente la BHE. Otras células inflamatorias se reclutan inespecíficamente, ampliándose la inflamación que culmina con la producción de anticuerpos locales y fagocitosis de la mielina. A ello sigue la producción de daño histico, fibrosis vascular, hipertrofia glial y depleción de oligodendrocitos con desmielinización secundaria por los macrófagos. Tiempo después operan mecanismos supresores y cesan los fenómenos efectores, siguiéndose gliosis del tejido desmielinizado y produciéndose en el borde de la lesión una pequeña zona de remielinización²⁵.

La hipótesis antes expuesta tropieza, sin embargo, con graves dificultades: se ignora por completo el modo de interacción del presunto virus en la inducción de autorreactividad; no se sabe si el presunto antígeno es un componente estructural de la mielina o si ésta se afecta secundariamente; se desconocen los factores relacionados con las recaídas clínicas, así como con el paso de células de fenotipo restringido.

Papel de la oligodendroglia e hipótesis sobre el fallo de la remielinización

Aunque oligodendrocito y mielina forman una unidad estructural, la mayor parte de la evidencia disponible indica que no es dicha célula el objeto del ataque inmune. Contrariamente a lo que se venía suponiendo, los oligodendrocitos

sobreviven y proliferan en lesiones activas de EM³⁰, sin que tampoco exista mucho daño oligodendroglial en la EAE. No obstante, hay opiniones discrepantes que suponen que la causa de la enfermedad sería la lesión de las células progenitoras de los oligodendrocitos³¹.

La rotura de la BHE crea nuevas condiciones que cambian por completo el entorno de estas células, exponiéndolas a enzimas, mediadores, hormonas, frente a los que el oligo tiene un repertorio distinto de respuesta. Pese a sobrevivir inicialmente en las lesiones de EM, el fallo de la remielinización podría explicarse por tres tipos de razones³²: alteración de la interacción axono-oligodendroglial; trastorno de la interacción astrogial-oligodendroglial, y expresión en la superficie celular de determinantes que expresan inmadurez y determinarían agresión inmune. Hay evidencia experimental de que la manipulación inmune previene o induce la remielinización en modelos animales. Por ejemplo, se sabe que determinados anticuerpos contra componentes de la sustancia blanca pueden bloquear la mielinización, y que cabe inducir remielinización en EAE crónica tratando a los animales con derivados mielínicos³³. Recientemente se ha descrito remielinización en animales infectados con el virus de la encefalitis murina de Theiler, un modelo de desmielinización autoinmune inducida por virus, tratándolos con anticuerpos dirigidos contra el homogeneizado de medula espinal, todo ello quizás en relación con la presencia de anticuerpos antiidiotipo y que pudiera ser de interés teórico en la EM³⁴.

Niveles patogénicos abordables terapéuticamente

Por lo que antecede, la EM pudiera ser objeto de intervención terapéutica a los siguientes niveles:

1. *Sangre periférica.* La información disponible sobre EAE y sobre la propia EM indica la existencia de un papel patogénico desempeñado por las células T, que desde la sangre ingresan en el SNC para iniciar y establecer las lesiones. En consecuencia, la EM parece una enfermedad sistémica, no restringida al SNC, en la que fármacos que actúen sobre dichas células, aun sin atravesar la BHE, podrían ser eficaces en el control de la enfermedad. En este punto caben, al menos, dos posibilidades: eliminación de la subpoblación teóricamente patogénica o corrección de las anomalías de la inmunorregulación.

2. *Barrera hematoencefálica*. El incremento de la permeabilidad parece un requisito necesario para la ampliación de la inflamación inicial y posterior reclutamiento inespecífico de células inflamatorias, plasma, etc. En este aspecto parecen actuar los antiinflamatorios inespecíficos. De interés terapéutico sería disponer de bloqueantes selectivos de mediadores locales de la inflamación.

3. *Lesiones*. En este punto sería eficaz el bloqueo de la generación de células citotóxicas, la supresión de la inflamación y el bloqueo de los macrófagos y, por tanto, de la desmielinización.

4. *Retraso de la conducción*. Es bien sabido que en fases iniciales, éste está relacionado con la presencia de edema. En lesiones establecidas la manipulación farmacológica iría destinada a mejorar la conducción en las fibras desmielinizadas.

5. *Remielinización*. Existe evidencia de que la desmielinización podría no ser una situación irreversible. Las líneas de actuación en este caso consistirían en eliminación de anticuerpos bloqueantes de la remielinización; administración parenteral de derivados de la mielina; administración parenteral de anticuerpos estimuladores de la mielización, e implantes de oligodendrocitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waksman BH, Reynolds WE. Multiple sclerosis as a disease of the immune regulation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 175: 282-294.
2. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages. *J Neuroimmunol* 1983; 4: 201-221.
3. Traugott U, Scheinberg LC, Raine CS. On the presence of Ia-positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis lesions and its relevance to antigen presentation. *J Neuroimmunol* 1985; 8: 1-14.
4. Hayashi T, Morimoto C, Burks JS et al. Dual-label immunocytochemistry of the active multiple sclerosis lesion: Major histocompatibility complex and activation antigens. *Ann Neurol* 1988; 24: 523-531.
5. Hafler DA, Weiner HL. *In vivo* labeling of blood T cells: rapid traffic into cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 89-93.
6. Hafler DA, Weiner HL. T cells in multiple sclerosis and inflammatory CNS diseases. *Immunol Rev* 1987; 100: 307-332.
7. Antel JP, Arnason BGW, Medof ME. Suppressor cell function in multiple sclerosis: correlation with clinical disease activity. *Ann Neurol* 1978; 5: 338-342.
8. Reinherz EL, Weiner HL, Hauser SK et al. Loss of suppressor T cells in active multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1980; 303: 125-129.
9. Rice GFA, Finney D, Braheny SC et al. Disease activity markers in multiple sclerosis. Another look at suppressor cells defined by monoclonal antibodies OKT4, OKT5 and OKT8. *J Neuroimmunol* 1984; 6: 75-84.
10. Chofflon M, Weiner HL, Morimoto C et al. Loss of functional suppression is linked to decreases in circulating suppressor inducer (CD4+ 2H4+) T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1988; 24: 185-191.
11. Rose LM, Ginsberg AH, Rothstein TL et al. Fluctuations of CD4+ T-cell subsets in remitting-relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1988; 24: 192-199.
12. Matsui M, Mokri J, Saida T et al. The imbalance of T cell subsets in active multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 202-209.
13. Link H. Characteristics of the immune response within the CNS in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1978; 57 (supl 67): 177-190.
14. Coyle PK, Procyk-Dougherty Z. Multiple sclerosis immune-complexes: an analysis of current component antigens and antibodies. *Ann Neurol* 1984; 16: 600-607.
15. Merrill JE, Jondal M, Seley J et al. Decreased NK in patients with multiple sclerosis: an analysis of the single effector cell in peripheral blood and CSF in relation to disease activity. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 429-430.
16. Prineas JW, Kwon EE, Cho E-S. Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436: 11-32.
17. Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observation on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 1933; 58: 39-54.
18. Adams JM, Imagawa DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111: 562-566.
19. Forghani B, Cremer NE, Johnson KP et al. Comprehensive viral immunology of multiple sclerosis III. Analysis of CSF antibodies by radioimmunoassay. *Arch Neurol* 1980; 37: 616-619.
20. Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME et al. Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985; 318: 154-160.
21. Madden DL, Mudson FK, Tzan NR et al. Serologic studies of multiple sclerosis patients, controls and patients with other neurological diseases: antibodies to HTLV-I, II, III. *Neurology* 1988; 38: 81-84.
22. Silberberg DH. Pathogenesis of demyelination. En: Mc Donald WI, Silberberg DH, eds. *Multiple sclerosis*. Londres, Butterworths, 1986: 99-111.
23. Hafler DA, Benjamin DS, Burks J et al. Myelin basic protein and proteolipid protein reactivity of brain and CSF-derived T cell clones in multiple sclerosis and postinfectious encephalomyelitis. *J Immunol*, 1987; 139: 68-72.

24. Wisniewski HH, Lassmann H, Brosnan CF et al. Multiple sclerosis: immunological and experimental aspects. En: Matthews WB, Glaser GH, eds. Recent advances in clinical neurology 1982; 95-124.
25. Raine CS. Analysis of autoimmune demyelination. Its impact upon multiple sclerosis. Lab Invest 1984; 50: 608-635.
26. Brosnan CF, Stoner GL, Bloom BR et al. Studies on demyelination by activated lymphocytes in the rabbit eye. II Antibody-dependent cell-mediated demyelination. J Immunol 1977; 118: 2.103-2.110.
27. Matsumoto Y, Fujiwara M. The immunopathology of adoptively transferred experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. Part I. J. Neurol Sci 1987; 77: 35-47.
28. Inaba K, Young JW, Steinman RM. Direct activation of CD8+ cytotoxic lymphocytes by dendritic cells. J Exp Med 1987; 166: 603-607.
29. García-Merino A, Persson MAA, Erneruch J et al. Serum and cerebrospinal fluid antibodies against myelin basic protein and their IgG subclass distribution in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 1.066-1.070.
30. Raine CS, Scheinberg LC, Waltz JM. Multiple sclerosis: oligodendrocyte survival and proliferation in an active, established lesion. Lab Invest 1981; 45: 534-546.
31. Elias SB. Oligodendrocyte development and the natural history of multiple sclerosis. A new hypothesis for the pathogenesis of the disease. Arch Neurol 1987; 44: 1.294-1.299.
32. Debbage PL. The generation and regeneration of oligodendroglia. A short review. J Neurol Sci 1986; 72: 319-336.
33. Raine CS, Traugott U. Chronic relapsing EAE. Ultrastructure of the CNS of animals treated with combinations of myelin components. Lab Invest 1983; 48: 275-284.
34. Rodríguez M, Lennon VA, Benveniste EN et al. Remyelination by oligodendrocytes stimulated by antiserum to spinal cord. J Neuropathol Exp Neurol 1987; 46: 84-95.

DISCUSIÓN

J. MATÍAS-GUIU: Desearía preguntar al Dr. García Merino y también al Dr. Rubio su opinión sobre los modelos experimentales de esclerosis múltiple. ¿Hasta qué punto estos modelos, tanto el de la encefalomiелitis alérgica experimental como otros modelos animales, pueden ser útiles en la valoración terapéutica de las distintas opciones que se plantean?

J. GARCÍA MERINO: Creo que sí pueden ser útiles. Como saben, en la encefalomiелitis alérgica experimental uno de los hallazgos iniciales es la aparición de edema. Por tanto, el estudio de mediadores y de bloqueantes de los mediadores de la inflamación puede ser de gran utilidad a todos los niveles, por ejemplo, en la manipulación inmunológica de la desmielinización. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto estas observaciones son aplicables en humanos, puesto que los sistemas inmunes son distintos.

N. RUBIO: En relación con los modelos experimentales, quisiera referirme a la hipótesis vírica de la esclerosis múltiple. Nosotros hemos comparado mediante el radioinmunoanálisis, la estructura antigénica de la proteína básica de mielina, probablemente el neuroantígeno más interesante, y diversos virus, concretamente el virus de Theiler que inyectado intracranalmente en ratón produce un modelo experimental de esclerosis múltiple, el virus del

sarampión que es clásicamente el primer sospechoso, y en tercer lugar el SV-5 (*simian virus-5*) implicado recientemente al detectar títulos elevados de este virus y los correspondientes anticuerpos en líquido cefalorraquídeo.

El radioinmunoanálisis con las proteínas purificadas mediante HPLC de la cubierta de estos virus no reveló ningún tipo de comunidad antigénica entre las proteínas víricas y la proteína básica de mielina. Por tanto, pienso que la hipótesis vírica tiene que ser encaminada en otras direcciones, pero probablemente cabe descartar, ya de un modo claro, que la esclerosis no sea debida a una respuesta contra un virus que indirectamente cause lesiones en los componentes de la mielina.

En cualquier caso, nuestro modelo experimental, que es sencillo y muy directo, consiste en la inyección intracraneal del virus en los ratones, los cuales desarrollan desmielinización marcada al cabo de unos meses.

J. GARCÍA MERINO: Pienso que este es un modelo óptimo, ya que cursa con una importante desmielinización. La encefalomiелitis alérgica experimental tiene el problema de que, a menos que se consiga la forma crónica recidivante, se trata de un modelo con escasa desmielinización. Este problema es bastante serio a la hora de valorar tratamientos en relación con la desmielinización porque no la hay.