# Inmunoterapias en esclerosis múltiple

M. Sospedra
Institute for Neuroimmunology and Clinical Multiple Sclerosis Research (INIMS),
Center for Molecular Neurobiology Hamburg (ZMNH),
University Clinic Eppendorf (UKE), Hamburg, Germany

**Resumen:** *Durante más de una década, los únicos fármacos disponibles para tratar pacientes con esclerosis múltiple han sido dos inmunomoduladores, el interferón beta (IFN-β) y el acetato de glatirámero, y un inmunosupresor, la mitoxantrona. En los últimos años, dos nuevos fármacos, el anticuerpo monoclonal específico de la integrina α4 natalizumab y el fármaco oral fingolimod, han sido aprobados por su eficacia, que es superior a la de los tratamientos de primera línea (IFN-β y acetato de glatirámero). No obstante, el optimismo inicial se ha visto ensombrecido por la aparición de efectos secundarios serios asociados a estos fármacos, como son la leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes tratados con natalizumab e infecciones graves y lesiones tumorales o pretumorales en los tratados con fingolimod. La esclerosis múltiple es una enfermedad muy heterogénea y compleja, con un componente inflamatorio y un componente neurodegenerativo. Mientras la inflamación desempeña un papel crucial al inicio de la enfermedad, la neurodegeneración parece ser la causante de la progresión. Todos los tratamientos aprobados hasta el presente tienen efecto sólo sobre el componente inflamatorio, por lo que no son eficaces en la fase progresiva de la enfermedad. El desarrollo de nuevos agentes con propiedades antiinflamatorias, neurorregeneradoras y neuroprotectoras sigue siendo una necesidad y un objetivo prioritario para clínicos e investigadores. La experiencia acumulada en los últimos años nos ha enseñado que para el éxito de un nuevo tratamiento tan importante es su eficacia como su seguridad.*

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple – Inmunomoduladores – Inmunosupresores – Anticuerpos monoclonales – Terapias celulares.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central (SNC). Es la mayor causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y afecta a alrededor de dos millones de personas en el mundo. Su causa todavía se desconoce, pero sabemos que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles y que requiere factores ambientales.[1]

Desde el punto de vista clínico, es una enfermedad muy heterogénea. La mayoría de los pacientes presentan una forma remitente recurrente (EMRR) caracterizada por la aparición de déficit neurológicos agudos, llamados brotes, que remiten de forma total o parcial. Alrededor del 85% de los pacientes que presentan EMRR progresan a una forma secun-

daria progresiva (EMSP) caracterizada por una progresión del déficit neurológico, que conlleva discapacidad y que puede cursar con o sin brotes. El 10% al 15% sufre una forma primaria progresiva (EMPP) caracterizada por un deterioro neurológico desde el inicio de la enfermedad, que normalmente cursa sin brotes.

Al inicio, la EM se caracteriza por una activa infiltración que induce desmielinización y pérdida axonal.[2] Tradicionalmente se ha considerado una enfermedad autoinmunitaria mediada sobre todo por células T autorreactivas CD4+ con fenotipo Th1 y macrófagos. Sin embargo, este concepto ha ido cambiando en los últimos años tras obtener evidencias que sugieren que otras células del sistema inmunitario, como las células Th17, los linfocitos B, las células dendríticas, las células T *natural killer,* o la microglia, también desempeñan una importante función en la patogénesis de esta enfermedad.

Estudios sobre la evolución de la EM indican que aunque al principio el grado de inflamación de la enfermedad determina su curso inicial, la progresión parece ser independiente del grado de infiltración. La progresión es consecuencia de la neurodegeneración, es decir, de la pérdida axonal. Aunque el daño axonal es más prominente en las lesiones activas, lo cierto es que también se encuentra en la materia blanca aparentemente normal y en la materia gris. En los pacientes con formas progresivas de la enfermedad, la neurodegeneración se observa ya en etapas tempranas y parece ser independiente de la inflamación. En estos casos, los tratamientos antiinflamatorios han resultado muy poco eficaces.

La gran heterogeneidad clínica, así como la disociación entre inflamación/lesiones y progresión, dificultan notablemente el desarrollo de tratamientos. Los fármacos de que disponemos en la actualidad para tratar la EM son todos inmunomoduladores o inmunosupresores, es decir, sólo tienen efecto sobre el proceso inflamatorio. A continuación se resumen los tratamientos aprobados y una selección de los más prometedores que se encuentran en desarrollo.

## Fármacos aprobados

### *Interferón beta*

El interferón beta (IFN-β) es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la EM. En la actualidad se dispone de cuatro formulaciones aprobadas: *Avonex®* (IFN-β1a), que se administra en inyección intramuscular semanal; *Rebif®* (IFN-β1a), que se administra en inyección subcutánea tres veces a la semana; y *Betaseron®* y *Extavia®* (IFN-β1b), que se administran por inyección subcutánea a días alternos. Diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia para reducir la frecuencia de brotes y el número de lesiones desmielinizantes. Sin embargo, no se ha podido demostrar su efecto sobre la progresión de la discapacidad.[3] Los efectos secundarios más comunes son linfocitopenia, reacción en el lugar de la inyección, dolores de cabeza y elevación temporal de las enzimas hepáticas. En raras ocasiones se observa depresión o necrosis en el lugar de la inyección.

Inicialmente, la lógica de su utilización en esta enfermedad fue su actividad antiviral. Hoy todavía se desconoce el mecanismo de acción exacto del IFN-β. Entre los muchos efectos que se le atribuyen están reducir la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno (y por tanto la presentación de antígeno), inhibir la proliferación de células Th1, desviar un fenotipo proinflamatorio a uno antiinflamatorio, reducir la expresión de metaloproteinasas (y por tanto el daño de la barrera hematoencefálica) y probablemente también estimular las células T reguladoras (Treg).

### *Acetato de glatirámero*

El acetato de glatirámero *(Copaxone®)* consiste en polímeros de aminoácidos sintéticos compuestos de secuencias aleatorias de cuatro aminoácidos (tirosina, glutamato, alanina y lisina) en cantidades molares fijas, y se emplea como fármaco de primera línea en el tratamiento de la EM. Debe inyectarse a diario

y se ha demostrado su eficacia para reducir la frecuencia de los brotes y el número de lesiones desmielinizantes. Sin embargo, no ha podido demostrarse su efecto sobre la progresión de la discapacidad.[3] En comparación con otras opciones terapéuticas, el acetato de glatirámero se tolera muy bien y su efecto secundario más frecuente es una reacción local en el lugar de la inyección.

Por su composición similar a la proteína básica de la mielina, el acetato de glatirámero se diseñó inicialmente para inducir encefalomielitis autoinmunitaria experimental, el modelo animal de la EM. No obstante, los estudios en animales demostraron su eficacia para prevenir y suprimir esta enfermedad. Tal eficacia probablemente se basa en su capacidad de inducir células Treg e inhibir la respuesta de células T específicas de la mielina. Las células T específicas de acetato de glatirámero parecen producir factores neurotróficos, por lo que se cree que este fármaco puede actuar también como agente neutroprotector.[4]

*Mitoxantrona*

La mitoxantrona *(Novantrone®)* es un derivado sintético de la antraciclina con potente actividad inmunosupresora e inmunomoduladora, que se emplea como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la EM, especialmente en pacientes con formas muy agresivas de la enfermedad. Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia tanto en la EMRR como en la EMSP.[5] El principal problema de este fármaco son sus serios efectos secundarios. Se ha observado que la acumulación de dosis altas de mitoxantrona induce cardiotoxicidad, y otra complicación asociada a su uso es el desarrollo de leucemias secundarias hasta en el 2,8% de los pacientes.[6]

La mitoxantrona se intercala en el DNA, causa roturas e impide su reparación al inhibir la topoisomerasa II. Tiene actividad inmunosupresora al inhibir la proliferación de linfocitos B y T, así como actividad inmunomoduladora al reducir la producción de IFN-$\gamma$, factor de necrosis tumoral beta (TNF-$\beta$) e interleucina 2 (IL-2).

*Natalizumab*

El natalizumab *(Tysabri®)* es el primer anticuerpo monoclonal aprobado como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la EMRR. Se administra en infusiones mensuales de 300 mg. Su eficacia en el tratamiento de la EMRR se ha demostrado en dos ensayos clínicos.[7,8] Reduce de forma muy significativa la frecuencia de los brotes, el número de lesiones y el riesgo de progresión, y es más eficaz que el IFN-$\beta$ y el acetato de glatirámero. Aunque en general se tolera bien, un porcentaje reducido de pacientes (hasta el momento 105 de aproximadamente 90.000 tratados) ha desarrollado leucoencefalopatía multifocal progresiva, una enfermedad del SNC causada por la reactivación del virus JC que infecta y destruye los oligodendrocitos.[9] Normalmente esta enfermedad se produce en pacientes inmunodeprimidos en quienes la vigilancia del SNC por el sistema inmunitario es deficiente, y suele provocar una discapacidad grave o la muerte.[10]

El natalizumab es un anticuerpo recombinante humanizado que reconoce la cadena $\alpha4$ de las integrinas $\alpha4\beta1$ y $\alpha4\beta7$. La integrina $\alpha4\beta1$, también llamada VLA-4, se expresa en todos los leucocitos excepto los neutrófilos, y se une a la molécula VCAM expresada en el endotelio durante la inflamación. El natalizumab se une a VLA-4 y bloquea su interacción con VCAM. La lógica de su aplicación en la EM ha sido impedir la extravasación de linfocitos y células presentadoras de antígeno al órgano diana, es decir, al SNC. La ausencia de infiltrado en el SNC suprime la enfermedad, pero pone en serio riesgo la inmunovigilancia y permite la reactivación del virus JC. Todavía no está claro por qué en los pacientes tratados con natalizumab se reactiva el virus JC y no lo hacen otros virus neurotrópicos. Se sabe que las células progenitoras CD34+ y las células B son las principales transportadoras sistémicas del virus JC. La interacción entre VLA-4 y su ligando es primordial para la retención de las células CD34+ en la médula ósea y de las células B en los órganos linfoides. El natalizumab, al bloquear esta interacción,

eleva el número de dichas células en sangre periférica y por tanto la carga viral.[10]

En los pacientes tratados con natalizumab, la inmunosupresión en el SNC se revierte al eliminar el tratamiento. En los que desarrollan leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida por natalizumab, generalmente el anticuerpo se elimina por plasmaféresis. La eliminación del anticuerpo permite una entrada masiva de células del sistema inmunitario en el SNC atraídas por la infección viral, y se genera un nuevo cuadro clínico que se ha llamado "síndrome de inmunorreconstitución" y que tiene graves consecuencias, incluso más dañinas que la propia leucoencefalopatía.[11,12]

*Fingolimod*

El fingolimod (FTY720) es un análogo sintético del antibiótico miriocina, un agonista del receptor de fosfato de esfingosina-1 (S1P), y es el primer inmunomodulador oral aprobado como fármaco de primera línea en Estados Unidos y de segunda línea en Europa para el tratamiento de la EM. Su eficacia, superior a la del IFN-β, ha sido demostrada en dos ensayos clínicos de fase III.[13,14] No obstante, también se han observado serios efectos secundarios en los pacientes tratados con este fármaco, entre ellos infecciones por virus herpes, complicaciones cardiovasculares, edema macular, desarrollo de tumores y encefalitis hemorrágica.

La principal acción de FTY720 es secuestrar los linfocitos en los nódulos linfáticos y con ello impedir el acceso de las células T autorreactivas al SNC.[15] Por su parte, la principal función de S1P es controlar la entrada y salida de los linfocitos en los nódulos linfáticos y el timo. FTY720 se une al receptor de S1P y reduce su expresión en los linfocitos, y por tanto su interacción con S1P. Al no poder interaccionar con S1P, los linfocitos T no reciben la señal de abandonar los nódulos linfáticos y quedan retenidos, por lo que su presencia en la sangre se ve reducida. FTY720 también parece afectar a los linfocitos B productores de anticuerpos, y como cruza la barrera hematoencefálica también afecta a los astrocitos y los oligodendrocitos.

## Fármacos en desarrollo

*Fármacos orales*

La ansiedad y otros efectos secundarios asociados a la inyección representan una barrera importante para la adherencia de los pacientes a los tratamientos de primera línea (IFN-β y acetato de glatirámero). Por este motivo, además de FTY720 se están desarrollando otros fármacos orales que se encuentran ya en las últimas fases de estudio o a punto de ser aprobados para el tratamiento de la EM. Uno de estos fármacos es la cladribina, un análogo del nucleósido purina que penetra en las células, donde es activada al ser fosforilada por la doxicitidina cinasa. La acumulación de cladribina impide la síntesis de DNA y su reparación, y la 5'-nucleotidasa previene su acumulación. Los linfocitos, comparados con otras células, tienen mayor cantidad de doxicitidina cinasa y menor de 5'-nucleotidasa, por lo que acumulan cladribina y son eliminados por ella. Además, la cladribina puede cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que puede eliminar linfocitos en el SNC. Un efecto secundario grave asociado a este fármaco es el desarrollo de infecciones y neoplasias.[16]

La teriflunomida, un inhibidor de la síntesis de pirimidina con actividad antiproliferativa, es otro fármaco oral en desarrollo. Se utiliza en la actualidad para tratar la artritis reumatoide y es bien tolerada.

El laquinimod es también un fármaco oral en desarrollo cuyos principales efectos son reducir la infiltración del SNC e inducir un cambio de respuesta proinflamatoria (Th1) a antiinflamatoria (Th2). No presenta efectos secundarios graves y por ello es un fármaco prometedor en el tratamiento de la EM.

Por último, el dimetilfumarato, un derivado del ácido fumárico, es un fármaco oral muy bien tolerado que se utiliza desde hace tiempo para el tratamiento de la psoriasis. Su

modo de acción consiste en inducir la apoptosis en las células T activadas y desviar la respuesta inmunitaria de proinflamatoria a antiinflamatoria.[17]

*Anticuerpos monoclonales*

Los anticuerpos monoclonales están entre los agentes más prometedores para el tratamiento de la EM. Inicialmente se vieron con gran escepticismo debido sobre todo a la gran reacción frente a las proteínas de ratón, y por las dificultades de su producción. No obstante, hoy día estos problemas han sido solventados y por ello se han convertido en una atractiva alternativa. El natalizumab ha sido el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la EM, pero están en desarrollo otros anticuerpos dirigidos contra otras dianas.[18]

El alemtuzumab *(Campath®)* es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD52, una molécula de superficie con función desconocida y expresada por células T y B, monocitos y eosinófilos. La unión del alemtuzumab a su diana elimina estas células por lisis mediada por complemento, toxicidad dependiente de anticuerpo e inducción de apoptosis, lo que resulta en una leucocitopenia prolongada. Después del tratamiento se requieren 2 años para recuperar los títulos de células T CD4+ previos. Originariamente este anticuerpo se generó para el tratamiento de enfermedades linfoides. En la EM se ha demostrado su eficacia para reducir los brotes y las lesiones. Sin embargo, durante la fase progresiva de la enfermedad no se ha demostrado ningún efecto sobre la discapacidad. El principal efecto secundario adverso de este tratamiento es la aparición de enfermedades autoinmunitarias secundarias. Entre un 20% y un 30% de los pacientes desarrollan enfermedades autoinmunitarias del tiroides, principalmente enfermedad de Graves, y el 2,8% trombocitopenia púrpura idiopática. Otros efectos secundarios son infecciones, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva, de momento observada en un único paciente, pero cuya incidencia podría aumentar con el número de pacientes tratados.

Otros anticuerpos monoclonales en desarrollo para la EM son anticuerpos anti-CD20, una molécula expresada exclusivamente por las células B. La mayoría de los estudios se han realizado con rituximab, un anticuerpo quimérico ratón-humano que elimina las células B y que está aprobado para su uso en los pacientes con linfoma de células B no Hodgkin. No obstante, lo más probable es que se sustituya por otro anticuerpo anti-CD20 llamado ocrelizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado. Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EM, pero la aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con otras enfermedades diferentes de la EM, como lupus eritematoso sistémico, han hecho saltar la alarma. Respecto al modo de acción, ha sorprendido que el rituximab tiene efecto sobre la EM sin modificar la producción de anticuerpos. Esto sugiere que los linfocitos B probablemente participan en la patogenia de esta enfermedad por otros mecanismos, como puede ser actuando como células presentadoras de antígeno o como inmunorreguladoras.

El daclizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado en desarrollo para el tratamiento de la EM. Reconoce el epítopo Tac de la cadena alfa del receptor de la IL-2 (CD25). La unión del daclizumab al receptor de la IL-2 bloquea la unión de IL-2. El CD25 se expresa en bajo grado en las células T en reposo, y su expresión aumenta cuando éstas se activan. La lógica para la utilización de este anticuerpo en la EM era bloquear la proliferación de las células T autorreactivas activadas. Su eficacia en la EM se ha demostrado en varios ensayos clínicos, pero su mecanismo de acción ha sido totalmente inesperado.[19,20] El daclizumab no reduce los linfocitos T, sino que expande las células *natural killer* (NK) que expresan en alto grado la molécula de superficie CD56. Se observó una gran correlación entre la expansión de estas células y la reducción del número de lesiones que captaban gadolinio. Las

células NK que expresan en alto grado CD56, además de tener actividad inmunorreguladora pueden lisar células T. La expansión selectiva de estas células durante el tratamiento con daclizumab se debe a que estas células, a diferencia de las células T que expresan el receptor de IL-2 de alta afinidad formado por las cadenas IL-2R$\alpha/\beta/\gamma$, expresan el receptor de afinidad intermedia que no contiene la cadena IL-2R$\alpha$, y por ello no es bloqueado por el anticuerpo. Curiosamente, las células T reguladoras expresan en alto grado CD25. La eficacia del daclizumab cuestiona el papel real de las Treg en la patogenia de la EM.

### *Terapias celulares*

#### Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas

El fundamento para el uso del trasplante de células hematopoyéticas en la EM es eliminar primero completamente el sistema inmunitario autorreactivo mediante inmunosupresión, y luego trasplantar un sistema inmunitario tolerante. El estudio del sistema inmunitario de siete pacientes con EM receptores de un trasplante durante los 3 años posteriores a éste apoyan dicha hipótesis.[21] Después del trasplante se produce una profunda renovación del sistema inmunitario y aparece un repertorio de células T mucho más amplio que el que había antes, así como un incremento del número de células T CD4+ *naive* que acaban de salir del timo.

Las primeras evidencias sobre la eficacia de este tratamiento en la autoinmunidad son casuísticas y se obtuvieron en pacientes en quienes se realizó un trasplante alogénico de células hematopoyéticas para tratar otras enfermedades malignas y se observó una regresión de la autoinmunidad. El trasplante alogénico no parece factible en el tratamiento de la autoinmunidad por la alta mortalidad asociada, pero sí el autólogo. El punto más crítico en la utilización de este tratamiento en la EM es, sin duda, la elección del paciente, ya que es una medida que puede poner en riesgo la vida para tratar una enfermedad que generalmente no supone un riesgo mortal. La eficacia del trasplante en el tratamiento de la EM se ha demostrado en varios estudios, pero parece depender de manera muy directa de la edad y del estado del paciente. Los pacientes que más se benefician son los menores de 40 años con formas de EMRR muy agresivas y duración de la enfermedad inferior a 5 años. Respecto a los efectos secundarios, sin duda el principal riesgo es la mortalidad asociada al trasplante, que en los estudios realizados entre 1995 y 2000 era del 7,3%, pero disminuyó al 1,3% en los que se hicieron entre 2001 y 2007. Las razones de esta reducción en la mortalidad son, probablemente, la mayor experiencia de los centros, la selección de los pacientes y evitar regímenes de condicionamiento demasiado intensos.[22]

#### Trasplante de células progenitoras mesenquimales

Las células progenitoras mesenquimales representan una población heterogénea de células estromales que pueden obtenerse de la mayoría de los tejidos conectivos y pueden expandirse in vitro manteniendo un fenotipo estable, pero conservando la capacidad de diferenciarse en tejido adiposo, cartílago y hueso. Inicialmente estas células empezaron a utilizarse por sus propiedades regenerativas. Sin embargo, la observación inesperada de que podían inhibir la proliferación de células T in vivo e in vitro proporcionó la idea de su posible aplicación en las enfermedades autoinmunitarias.[23] Las principales evidencias del beneficio del trasplante de células mesenquimales para tratar la EM se han obtenido en el modelo animal de encefalomielitis autoinmunitaria. La inyección de células progenitoras mesenquimales puede mejorar el curso clínico de la encefalomielitis autoinmunitaria, y reducir la desmielinización y la infiltración del SNC sin necesidad de inmunosupresión. Se han publicado algunos estudios realizados en un reducido número de pacientes que recibieron inyecciones intravenosas o intratecales de células mesenquimales, en los cuales se ha demostrado la seguridad del procedimien-

to, pero no son suficientes para establecer su eficacia de forma convincente. Aunque prometedor, este tratamiento todavía tiene importantes cuestiones abiertas, como son el tipo de paciente o el protocolo para la expansión de células mesenquimales in vitro. Actualmente hay un grupo internacional, formado por neurólogos, expertos en trasplante e inmunólogos, que pretenden consensuar los protocolos para la utilización de estas células en el tratamiento de la EM.[24]

### Terapias celulares de tolerización específicas de antígeno

La inducción de tolerancia específica de antígeno es, sin duda, una estrategia terapéutica muy prometedora. Su principal objetivo es interferir en la presentación del antígeno y en la activación de las células T. A pesar del éxito de varias terapias específicas de antígeno en modelos animales, la mayoría han fallado en los humanos, ya sea por poca eficacia, inducir brotes o producir reacciones de hipersensibilidad. Casi todas estas terapias se han centrado en inducir tolerancia a la proteína básica de la mielina (MBP) usando diferentes estrategias, como son la administración oral o intravenosa de la proteína o de péptidos inmunógenos de ella, la administración de péptidos alterados derivados del péptido MBP83-99 con el objetivo de inducir anergia o desviar la respuesta de Th1 a Th2, la vacunación con TCRs con el objetivo de eliminar las células T autorreactivas, o la inyección intramuscular de vacunas de DNA que codifican para MBP. Hasta el momento, lo más eficaz ha sido la vacunación con DNA.

Actualmente, en nuestro centro estamos probando una nueva estrategia de tolerización específica de antígeno que consiste en la administración intravenosa de linfocitos de sangre periférica autólogos a los que químicamente se les han unido siete péptidos de la mielina altamente inmunógenos. El agente químico utilizado es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), que además de unir los péptidos induce apoptosis.[25] Los experimentos preclínicos en el modelo de encefalomielitis autoinmunitaria han demostrado que una única inyección de esplenocitos cargados con péptidos y fijados con EDC es muy eficiente para inducir tolerancia in vivo. En los animales esta estrategia no sólo previene el desarrollo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental, sino que retarda su inicio y reduce su gravedad. Aunque el mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, parece que la fagocitosis de células apoptóticas cargadas de péptido por células dendríticas en el bazo, y la presentación de estos péptidos en condiciones tolerogénicas, son cruciales en la inducción de tolerancia. Una estrategia similar es la que se está desarrollando en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona, donde en lugar de células cargadas de péptido y fijadas con EDC utilizan células dendríticas tolerogénicas generadas in vitro y cargadas con el mismo cocktail de péptidos.

### *Terapias con precursores neuronales*

El trasplante de células progenitoras capaces de regenerar células neuronales sería sin duda la mejor opción para reducir la progresión de la enfermedad e incluso la discapacidad. Se sabe que el cerebro humano adulto contiene progenitores de oligodendrocitos endógenos, y que células progenitoras neuronales humanas, así como células progenitoras embrionarias trasplantadas en ratón, tanto intratecalmente como en sangre, pueden diferenciarse a oligodendrocitos con potencial remielinizante. Este tipo de trasplante en animales que sufren encefalomielitis autoinmunitaria experimental reduce la pérdida axonal, pero también tiene un efecto sobre la inflamación y atenúa la enfermedad. Las células progenitoras neuronales actúan, por tanto, no sólo sobre la neurodegeneración reparando axones, sino que también reducen la inflamación al secretar citocinas antiinflamatorias. Otras propiedades que se han atribuido a estas células son su capacidad de reducir la infiltración de linfocitos en el SNC reduciendo la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1), así como de inducir la expansión de células Treg. La eficacia de es-

tas células en los humanos todavía no se ha demostrado, e importantes cuestiones éticas y de seguridad, como el potencial tumorígeno de estas células, deben considerarse antes de iniciar su uso en los humanos. Aunque se han hecho avances prometedores, lo cierto es que el trasplante de progenitores neuronales para tratar la EM todavía está en fase experimental.

## Conclusiones

La EM es una enfermedad muy heterogénea y compleja, con un componente inflamatorio y otro neurodegenerativo. Los tratamientos disponibles son en su mayoría antiinflamatorios, por lo que resultan poco eficaces durante la fase progresiva de la enfermedad. Lo óptimo sería disponer de tratamientos antiinflamatorios, neurorregenerativos y neuroprotectores eficaces y seguros, y aplicarlos de forma sinérgica según las necesidades individuales de cada paciente.

## Bibliografía


1. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol. 2005;23:683-747.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;338:278-85.
3. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. Neurology. 2011;76(Suppl 1):S26-34.
4. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(Suppl 1):S25-30.
5. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002;360:2018-25.
6. Le Page E, Leray E, Edan G, French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. Mult Scler. 2011;17:867-75.
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354:899-910.
8. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354:911-23.
9. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet. 1971;1:1257-60.
10. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. Annu Rev Med. 2010;61:35-47.
11. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? Ann Neurol. 2006;60:162-73.
12. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology. 2009;72:1458-64.
13. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:387-401.
14. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:402-15.
15. Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): physiology and the effects of S1P receptor modulation. Neurology. 2011;76(8 Suppl 3):S3-8.
16. Hartung HP, Aktas O, Kieseier B, Giancarlo Comi GC. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. J Neurol. 2010;257:163-70.
17. Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. CNS Drugs. 2011;25:37-52.
18. Lutterotti A, Martin R. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7:538-47.
19. Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease

activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:8705-8.
20. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:5941-6.
21. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell trasplantation in multiple sclerosis patients. J Exp Med. 2005;201:805-16.
22. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell trasplantation in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7:626-36.
23. Uccelli A, Prockop DJ. Why should mesenchymal stem cells (MSCs) cure autoimmune diseases? Curr Opin Immunol. 2010;22:768-74.
24. Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, Karussis D, Frassoni F, Lazarus H, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell trasplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. Mult Scler. 2010;16:503-10.
25. Lutterotti A, Sospedra M, Martin R. Antigen-specific therapies in MS – current concepts and novel approaches. J Neurol Sci. 2008;274:18-22.

## DISCUSIÓN

**L. Graça:** Me ha sorprendido que en los ensayos con células madre hematopoyéticas los pacientes se sometan a un régimen de acondicionamiento con radiación. ¿Cómo induce este régmen la inmunosupresión profunda e inmediata? ¿Cómo compararías la reducción de linfocitos T con alemtuzumab, que no provoca una inmunosupresión tan profunda, con los resultados del trasplante de células hematopoyéticas? Me refiero a la reconstitución y a los beneficios que experimentan los pacientes.

**M. Sospedra:** Después del tratamiento con alemtuzumab no se recuperan los valores previos de linfocitos T hasta al cabo de 2 años. Además, las células madre que se obtienen son diferentes, aunque son autólogas, en ambos casos. Y no hay que olvidar que los efectos secundarios del alemtuzumab son mucho más graves.

**L. Graça:** Pero hay un porcentaje significativo de mortalidad en las personas que han recibido un trasplante, y hay un 1% de reactivación viral.

**M. Sospedra:** El principal problema del alemtuzumab es que se asocia a casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y no se sabe por qué. En el caso del natalizumab, sí hay más evidencias debido a que el virus se encuentra en los linfocitos B y en las células madre CD34+. Ambas células utilizan VLA-4 para mantenerse retenidas en la médula ósea, en el bazo y en los nódulos linfáticos. Cuando se utiliza el anticuerpo aumenta el número de células y aparece la carga viral. Es por ello que se cree que el natalizumab induce la reactivación del virus JC. Por otro lado, también hay casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con alemtuzumab, pero no sabemos por qué; además, también produce más efectos secundarios. Y por último, en los pacientes que se han sometido a trasplantes hematopoyéticos no hay casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**L. Álvarez-Vallina:** ¿Por qué vía realizáis la infusión de células mesenquimales y a qué dosis?

**M. Sospedra:** Nosotros realizamos la infusión por vía intravenosa, pero algunos grupos de investigación sugieren que la vía intratecal es mejor.

**L. Álvarez-Vallina:** Pero por vía intravenosa la mayoría de las células permanecen en el pulmón.

**M. Sospedra:** Sí, pero cada grupo de investigación usa células mesenquimales diferentes, e incluso a partir de nuestras células otros grupos de investigación han obtenido diferentes fenotipos celulares. Por lo tanto, la obtención de células mesenquimales no está estandarizada.

**M. Juan:** Por otro lado, el papel de las células mesenquimales en los procesos de regulación aún es bastante desconocido, y habrá que ver cómo averiguamos sus funciones.