

INDICE

1	RESUMEN.....	2
2	INTRODUCCIÓN.....	3
3	OBJETIVOS DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO	4
4	MATERIAL Y MÉTODOS	5
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1	<i>TRATAMIENTO ACTUAL DE LA EM.....</i>	5
5.2	<i>DIANAS CELULARES.....</i>	6
5.3	<i>TERAPIAS MOLECULARES</i>	8
5.4	<i>ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES.....</i>	10
5.5	<i>ESTUDIOS AÚN NO PUBLICADOS.....</i>	12
6	CONCLUSIONES	13
7	ANEXOS.....	14
8	BIBLIOGRAFÍA.....	16

1 RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que se da en adultos jóvenes, con una mayor prevalencia en mujeres. La enfermedad se produce por inflamación neuronal, desmielinización y gliosis de diversas zonas del SNC, lo que determina la clínica tan variable. La evolución sigue determinados patrones, siendo el más frecuente el remitente recurrente (RR) y el más invalidante el primariamente progresivo (PP). En cuanto al diagnóstico, este se realiza en función de criterios clínicos y pruebas de imagen.

Objetivos. El objetivo general es revisar el tratamiento de la EM, el que se usa hoy en día y el que está en estudio, enfocado principalmente a producir remielinización.

Material y métodos. El trabajo lo he realizado en base a entrevistar profesionales conocedores del tema y una revisión sistemática mediante búsquedas en PubMed y en la base de datos ClinicalTrials.gov.

Resultados y discusión. Actualmente existen numerosos fármacos aprobados para el tratamiento de la EM, siendo la diana principal el sistema inmune. La revolución se produce con la aprobación del primer fármaco para la EMPP, el Ocrelizumab.

En cuanto a los tratamientos que persiguen conseguir la remielinización de las lesiones, la mayoría tienen como diana a los receptores de las células precursoras de oligodendrocitos (CPOs) y el microambiente que les rodea, para fomentar su migración y diferenciación a oligodendrocitos, los formadores de mielina.

Conclusión. Para conseguir un mayor impacto clínico en los enfermos de EM, revirtiendo o frenando la progresión de los síntomas, es imprescindible diseñar terapias que persigan la recuperación anatómica axonal mediante la remielinización para poder complementar las terapias ya existentes, centradas en la inmunomodulación

Palabras clave. Esclerosis múltiple (EM), terapias remielinizantes, células precursoras de oligodendrocitos (CPOs), remielinización.

2 INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) (1) (2) (3) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC) de los jóvenes adultos. El sistema inmune juega un papel importante, produciéndose inflamación neuronal y pérdida de las vainas de mielina, formándose, por último, una cicatriz post-lesional, debido a gliosis.

Es una enfermedad que presenta una incidencia de unos 50/100.000 habitantes en el continente europeo. Al igual que en numerosas patologías, intervienen factores genéticos, ambientales y de género, habiendo una afectación del doble en mujeres que en hombres.

Respecto a la clínica, sabemos que ésta va a depender de las zonas del SNC que estén afectadas por la desmielinización. Así, tendremos una sintomatología cerebelosa, motora, sensitiva, del tronco del encéfalo o visual. Puede haber alteraciones que se asocien con cierta frecuencia, como trastornos afectivos, cognitivos o disfunción esfinteriana, aunque también hay signos descritos que son muy específicos, pero no patognomónicos, como la oftalmoplejía internuclear, el signo de Lehermitte (aparición de dolor que desciende por la espalda al realizar una flexión del cuello) o el fenómeno de Uthoff (exacerbación clínica de una lesión previa debido a aumento de temperatura corporal, por ejemplo ante fiebre o ejercicio).

En la mayor parte de los pacientes la EM evoluciona en brotes. Un brote se considera una disfunción neurológica que progresa durante aproximadamente una semana pudiendo haber recuperación completa, parcial o nula de la misma.

Para hablar de brotes distintos debe haber al menos un mes de separación temporal entre brote y brote y, deben afectarse dos zonas diferentes del SNC. Esto es esencial para comprender los patrones de presentación clínica de la enfermedad, que son:

- **Recurrente remitente (RR):** suele ser la forma de inicio. Cursa con brotes sin evolución clínica entre ellos.
- **Progresivo secundario (PS):** comienza como RR y posteriormente progresa.

- **Progresivo primario (PP):** progresa gradualmente desde el principio. Suele asociarse a EM de inicio tardío, siendo este patrón el de peor pronóstico.
- **Progresivo recurrente (PR):** progresa desde el inicio presentando recaídas con brotes.

En cuanto al diagnóstico, debe haber una clínica compatible con EM junto a algún examen objetivo que determine lesión del SNC, produciéndose una diseminación en el tiempo (un mes entre brotes o, si no hay brotes, lesiones que avanzan en repetidas resonancias) y en el espacio (diferentes partes del SNC lesionadas). Por lo tanto, la prueba de imagen más sensible es la resonancia magnética (RM), que detecta lesiones desmielinizantes como apoyo a nuestra sospecha diagnóstica. También se puede efectuar el estudio bioquímico del LCR, que podría ser normal o presentar signos de inflamación, siendo bastante específica la presencia de bandas oligoclonales de IgG. Finalmente, los potenciales evocados se encuentran alterados en la mitad de los enfermos, con conducción enlentecida en las vías motora, somatosensorial, auditiva o visual.

3 OBJETIVOS DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

El objetivo general de mi trabajo es revisar el tratamiento de la EM.

En primer lugar, haré una revisión sobre los fármacos que se usan ante pacientes que son diagnosticados de EM en las consultas de neurología de hoy en día.

En segundo lugar, realizaré un estudio de ensayos clínicos y revisiones actuales sobre nuevos fármacos que presentan dianas moleculares o celulares enfocadas a la principal lesión producida en esta enfermedad, la desmielinización. Revisaré las conclusiones a las que se llega en estudios de terapias remielinizantes ensayadas en animales, siendo, por lo tanto, un objetivo muy atrayente para nuevos ensayos clínicos en humanos.

Finalmente, buscaré algunos medicamentos que están siendo estudiados, pero de los cuales aún no hay publicación.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para revisar las terapias que se están usando actualmente entrevisté a la Dra. María Isabel Yugueros Fernández, neuróloga del Hospital Río Hortega de Valladolid.

Mediante búsquedas en la base de datos PubMed, usando el criterio de búsqueda avanzada: “Multiple sclerosis [Title/Abstract] AND remyelination therapies [Title/ Abstract]”, obtuve un resultado de 21 artículos que acoté con el filtro de “publicaciones de los últimos 5 años”, obteniendo un total de 15 artículos, de los cuales he seleccionado 9 tras leer el resumen.

Por otro lado, para revisar los ensayos clínicos realizados hice una nueva búsqueda avanzada: “Multiple sclerosis [MeSH Terms] AND remyelination therapy OR remyelination therapies NOT review” obteniendo 718 artículos. Para reducir el número de estos, filtré la búsqueda con “publicaciones de los 5 últimos años” y “en humanos” con resultado de 86 artículos reducidos a 9 con el filtro de “ensayos clínicos”. Tras la lectura de los resúmenes seleccioné un total de 4 artículos.

Por último, para la búsqueda de fármacos que están siendo estudiados usaré la página *www.ClinicalTrials.gov*.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA EM

Hoy en día, en la Unión Europea, existen numerosos fármacos aprobados para el tratamiento de EM. La Azatioprina es un fármaco que sólo se incluye en el tratamiento en ciertos países como España. Estos fármacos se resumen en la TABLA 1.

El tratamiento ha de pautarse ante una enfermedad activa, siendo los criterios utilizados para su definición muy diversos. El fin perseguido será el control de la clínica (evitar que aparezcan nuevos brotes y que progrese la discapacidad acumulada) y la estabilización de las lesiones que aparecen en la RM. Para llegar al objetivo terapéutico, la instauración de este ha de ser precoz,

manteniéndolo crónicamente y realizando un seguimiento de la clínica o de las lesiones con neuroimagen. También es esencial actuar precozmente cuando la respuesta esperada es inadecuada, ineficaz o se presentan numerosos efectos adversos, procediendo al cambio por otro fármaco.

Cabe destacar que un aspecto importante que se tiene en cuenta en el tratamiento de la EM con patrón RR es la serología del virus JC. Si los anticuerpos contra el virus son negativos se usa Natalizumab con control serológico periódico, pero si son positivos se tratan con Fingolimod. El Natalizumab también podría usarse si los anticuerpos están presentes, siempre y cuando no se prolongue el tratamiento a más de 2 años, ya que a partir de este tiempo aumenta el riesgo de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (4).

Por último, es de gran interés hablar de un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de la EMPP (5). Una progresión en el conocimiento sobre cómo interviene el sistema inmune en la patogenia de la EM, apunta que la reducción del número de linfocitos B puede ser útil en el tratamiento. Así, se inició la investigación de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 (antígeno presente en la superficie de las células B), el ocrelizumab. Finalmente, se demostró en un ensayo de fase 3 que la progresión clínica de la enfermedad en pacientes con EMPP y la progresión de las lesiones en las imágenes de RM fue menor. Sin embargo, se produjo un mayor número de reacciones en relación con la inyección, más infecciones de vías respiratorias altas e infecciones por virus herpes oral en el grupo de tratamiento con el fármaco comparado con el placebo (6).

5.2 *DIANAS CELULARES*

Durante la evolución de la EM, sobre todo en el contexto del patrón de EMRR, se produce una recuperación clínica a expensas de la resolución de la inflamación en el foco lesional y mediante la remielinización. Esta última, es un proceso natural que raramente llega a ser completo y que, además, presenta un peor resultado conforme más evoluciona la enfermedad (7). Las células precursoras de oligodendrocitos (CPOs) juegan un papel protagonista en la remielinización dando lugar a oligodendrocitos maduros que mielinizan el SNC

(8). Sin embargo, también son grupos celulares que desempeñan un papel importante en el fallo de la remielinización, habiéndose detectado una densidad similar de CPOs en un ratón en desarrollo y en lesiones crónicas de desmielinización donde no eran capaces de realizar su función. Asimismo, en las biopsias de tejido cerebral de pacientes con EM, en las zonas lesionales crónicas activas encontramos una sobreexpresión de COX-2 en los oligodendrocitos que hallamos. Esto presenta importancia tras descubrir que la prostaglandina E2 (PGE₂) tiene un receptor de membrana en las CPOs y provoca el bloqueo de su maduración, por lo que el aumento de COX-2 va a ser desfavorable para la supervivencia y maduración de las CPOs (9).

Las CPOs están controladas a través de diversos receptores y moléculas para su diferenciación a oligodendrocitos (7), aunque también son determinantes en la remielinización la arquitectura celular y el microambiente que les rodea. Por ejemplo, la astrogliosis o las citoquinas proinflamatorias pueden influir de manera negativa, así, el ambiente extracelular formado en una inflamación aguda del SNC puede ser de gran importancia para la movilización y maduración de las CPOs, aunque este mismo será citotóxico si se prolonga en el tiempo. También, se ha visto destacado el papel de unas moléculas llamadas semaforinas, en concreto las de tipo III, que tienen función, repelente o atrayente, en el proceso migratorio de las CPOs o la semaforina tipo 4D que si se encuentra sobreexpresada produciría un efecto inhibitorio de la mielinización (10). Por lo tanto, esto hace que se convierta en una diana de estudio con el fin de conseguir una mejor recuperación de los brotes y prevenir o reducir las alteraciones que se convierten en irreversibles.

En cuanto a las dianas celulares, he mencionado el papel fundamental que tienen las CPOs. Sin embargo, hay otros tipos de células que intervienen en la remielinización de manera indirecta. Se ha comprobado que se precisa la presencia de los linfocitos T reguladores (Treg) para que la diferenciación de las CPOs sea más rápida durante este proceso, sin estar en relación con su función inmunitaria (11). Contrariamente, su depleción aguda provoca una exacerbación de la EAE (encefalitis autoinmune en ratones de experimentación, que representando el fallo del sistema inmune que se produce en la EM) y se suma, a la misma, un aumento de citoquinas proinflamatorias junto con la proliferación

de linfocitos T efectores (9). En otro estudio, se objetivaron las funciones regenerativas de los linfocitos Treg de manera aislada en dos modelos animales, en el primero, usando lisolecitina y en el segundo cuprizona (sustancias que generan desmielinización), comprobándose que la depleción de los Treg produce una menor diferenciación de CPOs. Para proseguir con el estudio, en medios de cultivo celular, se ha descubierto que CCN3, una proteína que interviene en la regulación del crecimiento celular segregada por los Treg, tiene un papel esencial en esta diferenciación y, por lo tanto, en el proceso de remielinización. Esto hace que sea de interés seguir investigando en este campo ya que podríamos estar ante un tratamiento potencial, que produce la regeneración de tejidos en diversas enfermedades en las que incluiríamos la EM (12).

Sabiendo que el entorno extracelular influye de manera directa sobre el proceso de remielinización, podríamos preguntarnos cómo la reducción de oxígeno interviene en la misma. En un ambiente hipóxico hay una adaptación celular y se produce la activación de un factor inducido por la hipoxia (sus siglas en inglés, HIF). El HIF interviene en la transcripción de diversos genes, entre los cuales encontramos los implicados en la hematopoyesis (gen de la eritropoyetina (EPO) dependiente de HIF) o en la inmunidad. En cuanto a su participación sobre el sistema inmune, el HIF-1 α puede desencadenar la síntesis de citoquinas antiinflamatorias como el TGF β o sobre-expresar genes que intervienen en la diferenciación de los linfocitos Treg (13). Así, con lo que sabemos hasta ahora, podemos deducir que el papel de este factor es beneficioso en la EM, ya que realiza acciones que contrarrestan las de la patogenia.

5.3 TERAPIAS MOLECULARES

En cuanto a las terapias moleculares, en un ensayo clínico aleatorizado, en fase 2, doble ciego, controlado con placebo y realizado en pacientes con EMRR, se observó que el GSK239512 no mejoraba la inflamación, pero producía un pequeño efecto positivo en la remielinización en RTM (ratio de transferencia de magnetización, que evalúa el contenido de la mielina del tejido cerebral en la RM). En cambio, este efecto no se objetivó en la RM o en la evolución clínica, por lo que se concluía en la necesidad de un estudio de mayor duración o cuya

muestra sea de mayor tamaño. Las propiedades farmacocinéticas del GSK239512 consisten en el bloqueo del receptor de histamina 3 (RH3) localizado en las CPOs, lo cual promueve su diferenciación. En cuanto al efecto adverso (EA) más frecuentemente visto con el uso de GSK239512 destaca el insomnio, sobre todo durante el periodo de titulación (7).

Aunque la etiología de la enfermedad no se conoce, se ha podido ver que en la fisiopatología tiene un papel activo una proteína de envoltura retroviral endógena (PER), presente en las lesiones desmielinizantes que se producen en el curso de la enfermedad. Interviene en la secreción de citoquinas proinflamatorias por unirse a receptores tipo toll 4 (TLR4) y, además, bloquea la diferenciación de las CPOs. Al tratarse una diana de gran interés, encontramos en desarrollo clínico el anticuerpo humanizado GNbAC1 (IgG4) que se dirige contra PER. Este anticuerpo monoclonal presenta un perfil de seguridad favorable, siendo la dosis de 30 mg/kg libre de EA, dentro de los cuales el más frecuente sería nasofaringitis. También se ha comprobado que no induce citotoxicidad mediada por complemento ni tampoco la dependiente de anticuerpos (14).

Otra forma de fomentar la mielinización sería inhibiendo los receptores muscarínicos M1 y M3 (10). Así, un antihistamínico, como el fumarato de clemastina se sabe que es capaz de promover la diferenciación de las CPOs y la remielinización por su efecto antimuscarínico y no por su acción sobre el sistema inmune. Por lo tanto, en un ensayo cruzado en fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se ha podido ver un efecto beneficioso sobre el tiempo de latencia de la vía visual gracias a un cambio estructural neuronal persistente en el tiempo, medida con una prueba con gran precisión, los potenciales evocados. El EA que se le atribuye a este fármaco es una mayor fatiga, siendo en gran medida un efecto muy incapacitante, pero que no se ha podido comprobar si es debido a su efecto sobre los receptores muscarínicos o sobre otros. Por lo tanto, será necesario un estudio que compruebe los efectos sobre la remielinización en otras vías neuronales y no solo en la visual, al igual que la utilización de un fármaco selectivo para los receptores muscarínicos (15).

Además, otro elemento de interés que influye de forma negativa en el proceso de remielinización es la mencionada semaforina 4D, que puede comportarse como receptor y ligando. La unión de la semaforina 4D a un receptor localizado en los oligodendrocitos produce apoptosis. Otra función negativa de esta molécula es la alteración de las uniones entre las células endoteliales que conforman la barrera hematoencefálica, una patogenia presente en la EM. Para contrarrestar esta acción se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal humanizado contra la semaforina 4D, el VX15/2503. Se ha podido ver que se trata de un anticuerpo que es seguro y tiene buena tolerancia en comparación con el placebo, aunque se han encontrado mayor número de EA dentro del grupo de tratamiento con VX15/2503, tales como infección urinaria, debilidad muscular o insomnio. Aunque se han de realizar estudios para poder comprobar si este anticuerpo monoclonal presenta efectos clínicos que sean beneficiosos en los pacientes con EM (16).

5.4 ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES

Para probar los efectos de una dieta que simula el ayuno (DSA) se realizó un experimento en ratones EAE y, también, se usaron ratones a los que se le inducía la desmielinización con cuprizona. La DSA consistía en una reducción calórica de la ingesta habitual de los ratones (17).

Hay datos que avalan que la DSA produce una disminución de la gravedad sintomática por reducir, en cierta medida, la inflamación y prevenir que la desmielinización se produzca. Además, se comprueba que reduce en un porcentaje alto los Th1 productores de INF- γ y Th17 productores de IL-17 (células proinflamatorias que llegan al SNC, siendo citotóxicas para las CPOs humanas, comprobado in vitro (11)), lo cual podría prevenir de la autoinmunidad existente en la EM. Por otro lado, la DSA protege de la apoptosis a las CPOs y los oligodendrocitos maduros y, promueve la diferenciación de las CPOs fomentando la remielinización independientemente de su efecto sobre la inflamación. Finalmente, en un estudio piloto con una muestra reducida de pacientes, se observó que la calidad de vida en relación con la salud y la sintomatología mejoraban, siendo seguro y efectivo el uso de la DSA en humanos. Aunque, también se observó la aparición de EA, siendo el más

frecuente la infección de vía respiratoria y, el más severo, infección del tracto urinario bajo. A pesar de estos hallazgos se requiere un estudio con mayor número muestral y mejores técnicas de evaluación de los resultados para poder comprobar la eficacia (18).

Una molécula que intenta simular la actividad del factor secretado en estados de hipoxia, y que ha sido estudiada en ratones mediante el uso de técnicas microbiológicas, es un derivado de la quinona de cannabidiol llamado VEC-004.8. Esta sustancia produce la sobreexpresión de genes dependientes de HIF como el gen de EPO o del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), teniendo ambos un papel de neuroprotección. También, se observó influencia sobre el sistema inmune, con actividad sobre los macrófagos (los M1) o linfocitos productores de citoquinas inflamatorias. Finalmente, se describió una actividad inhibitoria de VEC-004.8 de la hidroxilación de HIF-1 α lo cual da lugar a un efecto beneficioso para el proceso de remielinización (13).

Como se ha mencionado previamente, el fallo del proceso de remielinización en gran medida se debe al ambiente antioligodendrogénico existente. Mediante cultivos celulares se ha conseguido demostrar cómo las células madre mesenquimales (CMM) tiene acción positiva en la modulación inmunológica, produce una disminución de la desmielinización, cumple un papel neuroprotector y, además, favorece la diferenciación de las CPOs a pesar de este ambiente desfavorable. Las CMM secretan determinados factores que aumentan la capacidad de las CPOs de diferenciarse a oligodendrocitos, pero el factor de crecimiento de las células hepáticas no es el principal responsable. También se comprueba que existe un aumento de expresión de mielina y menor cantidad de factores que inhiben la diferenciación (factor 2 y 4) (8).

Por último, conociendo las propiedades antiinflamatorias y de modulación del sistema inmune de una proteína derivada de la Espirulina, una cianobacteria, llamada C-Ficocianina (C-FC) se ha investigado si tiene efectos en el proceso de formación de mielina. Se demostró una mejora clínica en modelos murinos, tanto en un grupo en el que se le administraba C-FC con fin terapéutico en el cual se aceleraba la recuperación sintomática, como en el grupo con fin profiláctico en el que los síntomas no se llegaban a desarrollar durante el

tiempo de seguimiento. Los aspectos positivos que se vieron fue un aumento de Treg, un efecto negativo sobre la inflamación, reducción del daño de axones evidenciándose mediante la cuantificación de un marcador en las lesiones de la sustancia blanca, disminución del número de macrófagos activos y linfocitos T CD3 positivos. Además, tiene un control sobre las especies prooxidantes, lo que implica la prevención de la peroxidación lipídica, teniendo esto gran impacto ya que la mielina es una sustancia rica en lípidos. Dentro de este gran conjunto de acciones de la C-FC encontramos la inhibición de COX-2 y la regulación de la expresión genética a favor de los genes que tienen protagonismo en la remielinización. Todas estas propiedades favorables para la diferenciación, atracción y maduración de las CPOs pueden ser ejecutadas por la ficocianobilina, un producto de la proteólisis de la C-FC una vez administrado (9).

5.5 ESTUDIOS AÚN NO PUBLICADOS

Las terapias de remielinización son de gran interés en la investigación, por lo que encontramos diversos tipos de medicamentos que están siendo estudiados, pero de los cuales aún no hay publicación. Dos de estos son:

- Se ha completado el estudio de fase 2 para comprobar eficacia, tolerabilidad, seguridad y farmacocinética de BII033 (19), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-LINGO (molécula que tiene receptor en oligodendrocitos y neuronas y que participa de manera negativa en la diferenciación de CPOs así como en la remielinización) (10).
- Otro anticuerpo monoclonal, el rHlgM22, está siendo estudiado en fase 1 en pacientes que se le administra tras una recaída de la enfermedad. Los resultados no están aún publicados (20).

6 CONCLUSIONES

En la actualidad, existen numerosos tratamientos aprobados para el tratamiento de la forma RR de la EM, aunque, sin duda, el que ha supuesto una gran revolución es el Ocrelizumab, por ser el primer fármaco aprobado para tratar la EMPP. Todos ellos con un fin común, la modulación del sistema inmune.

Sin embargo, un mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad ha llevado al cambio de los objetivos de las nuevas investigaciones y ha puesto en marcha un gran arsenal de estudios persiguiendo intervenir en el proceso de desmielinización. Por lo tanto, es esencial conocer detalladamente en qué consiste la remielinización para poder generar terapias que modifiquen el curso natural de la EM.

Podemos encontrar fármacos que están mostrando acciones favorables sobre el microambiente extracelular para que se produzca la diferenciación de CPOs o su maduración (como puede ser el GNBAC1, el fumarato de clemastina o la DSA) y, otros que tienen una labor directa al unirse a receptores de membrana pertenecientes a las CPOs (como el GSK239512 o el VX15/2503). Aunque, siempre debemos tener en cuenta los EA que producen, ya que pueden ser mucho más incapacitantes que la propia enfermedad, como es el caso de la fatiga producida en el estudio con fumarato de clemastina. (TABLA 2).

Por ello, son necesarios un gran número de estudios para completar los conocimientos que tenemos de todas estas moléculas además de existir otras de las cuales aún no hay publicación.

Para conseguir un mayor impacto clínico, revirtiendo o frenando la progresión de los síntomas, es imprescindible diseñar terapias que persigan la recuperación anatómica axonal mediante la remielinización para poder complementar las terapias ya existentes, centradas en la inmunomodulación.

7 ANEXOS

TABLA 1. Terapias actuales de EM.

FÁRMACOS	SDA ⁵	RR	PR	PP
INF β 1b	Indicado	Indicado	Indicado	
INF β 1a i.m.	Indicado	Indicado		
INF β 1a s.c.	Indicado	Indicado	Indicado	
Acetato de glatirámero	Indicado	Indicado		
Mitoxantrona			Poco usado por su toxicidad	
Natalizumab¹		2ª línea o inicio grave		
Fingolimod²		2ª línea o inicio grave		
Teriflunomida (v.o.)		Indicado		
Dimetil fumarato (v.o.)³		Indicado		
Alemtuzumab⁴		2ª línea o inicio grave		
INF β pegilado		Indicado		
Ocrelizumab				Indicado

¹Primer agente monoclonal aprobado (IgG4), su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la subunidad α4 de la de la integrina α4β1/α4β7 presente en la superficie de los linfocitos, lo que evita que los éstos puedan llegar al SNC a través de la barrera hematoencefálica (21). ²Primer fármaco vía oral (4). ³Tiene unas propiedades antiinflamatorias y de citoprotección gracias a la estimulación del factor Nrf2 de la vía transcripcional de la antioxidación. Ha demostrado que produce un incremento de la densidad de la mielina medido a través de RTM en el estudio DEFINE en fase 3. El ensayo clínico fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes que padecía EM con patrón RR (22). ⁴Un anticuerpo monoclonal (IgG1) contra CD52, glicoproteína presente en la superficie de numerosas células inmunitarias. Aunque no se conoce la función de CD52, la unión con alemtuzumab produce una disminución a nivel periférico de linfocitos T y B durante un largo periodo de tiempo (23). ⁵Síndrome desmielinizante aislado (primer episodio de desmielinización, si éste se diagnostica de EM será tratado como RR) (4).

TABLA 2. Resumen de las potenciales terapias para la EM que fomentan la remielinización.

NUEVOS FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS (EA)	REFERENCIA
GSK239512	Bloqueo del receptor de histamina 3 de CPOs	Insomnio	(7)
GNbAC1	Anticuerpo monoclonal humanizado contra PER	Nasofaringitis	(14)
FUMARATO DE CLEMASTINA	Bloqueo de los receptores muscarínicos M1-M3	Fatiga	(15)
VX15/2503	Anticuerpo monoclonal humanizado contra semaforina 4D	Infección urinaria Debilidad muscular Insomnio	(16)
DIETA QUE SIMULA EL AYUNO (DSA)	Reducción de células proinflamatorias y citoprotección de las CPOs	Infección de vía respiratoria Infección del tracto urinario bajo	(18)

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Netter F.H. Medicina Interna. Primera. Elsevier Masson; 2003. 1140-1143 p.
2. Beart P., Robinson M., Rattray M., Mragakis N.J. Neurodegenerative diseases, *Advances in Neurobiology*. Vol. 15. Springer; 2017. 211-219 p.
3. Cruz herranz A., Dávila González P., Aledo Serrano A., Gandía González M. L., Gómez Mayordomo V., Moreno Estébanez A., Guasch Jiménez M., Gajate García V., Franco Díez E., Sánchez Fernández J. J., Puyalto De Pablo P., Campos Pavón J., Ruiz Mateos B. *Neurología y neurocirugía*. 10º. Marbán Printing; 2017. 69-71 p.
4. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurología*. :113-9.
5. Sabatino JJ, Zamvil SS, Hauser SL. B-Cell Therapies in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 22 de enero de 2018.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 de enero de 2017;376(3):209-20.
7. Schwartzbach CJ, Grove RA, Brown R, Tompson D, Then Bergh F, Arnold DL. Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, single-blind, phase II study. *J Neurol*. febrero de 2017;264(2):304-15.
8. Jadasz JJ, Kremer D, Göttle P, Tzekova N, Domke J, Rivera FJ, et al. Mesenchymal stem cell conditioning promotes rat oligodendroglial cell maturation. *PloS One*. 2013;8(8):e71814.
9. Pentón-Rol G, Marín-Prida J, Falcón-Cama V. C-Phycocyanin and Phycocyanobilin as Remyelination Therapies for Enhancing Recovery in Multiple Sclerosis and Ischemic Stroke: A Preclinical Perspective. *Behav Sci Basel Switz*. 18 de enero de 2018;8(1).
10. Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA. Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2015;6:257.
11. Miron VE. Beyond immunomodulation: The regenerative role for regulatory T cells in central nervous system remyelination. *J Cell Commun Signal*. junio de 2017;11(2):191-2.
12. Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, Penalva R, Mayoral SR, Bankhead P, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the Central Nervous System. *Nat Neurosci*. mayo de 2017;20(5):674-80.

13. Navarrete C, Carrillo-Salinas F, Palomares B, Mecha M, Jiménez-Jiménez C, Mestre L, et al. Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: implications for multiple sclerosis therapy. *J Neuroinflammation*. 1 de marzo de 2018;15(1):64.
14. Curtin F, Perron H, Kromminga A, Porchet H, Lang AB. Preclinical and early clinical development of GNbAC1, a humanized IgG4 monoclonal antibody targeting endogenous retroviral MSRV-Env protein. *mAbs*. 2015;7(1):265-75.
15. 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. 2 de diciembre de 2017;390(10111):2481-9.
16. LaGanke C, Samkoff L, Edwards K, Jung Henson L, Repovic P, Lynch S, et al. Safety/tolerability of the anti-semaphorin 4D Antibody VX15/2503 in a randomized phase 1 trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 16 de junio de 2017 [citado 6 de mayo de 2018];4(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473956/>
17. Choi et al. - 2016 - A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and.pdf [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cell.com/cms/attachment/2109515737/2082926054/mmc1.pdf>
18. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*. 07 de 2016;15(10):2136-46.
19. Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01864148>
20. An Intravenous Infusion Study of rHlgM22 in Patients With Multiple Sclerosis Immediately Following a Relapse - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398461>
21. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 28 de abril de 2014;6:41-9.
22. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol*. diciembre de 2014;261(12):2429-37.
23. Coles AJ. Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. enero de 2013;10(1):29-33.