



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en MEDICINA

“Inmunología de la Esclerosis Múltiple”

Presentado por:

María Eugenia Blanco Bravo

Tutelado por:

Dr. Alfredo Corell Almuzara

Valladolid, 31 Junio de 2017

Índice:

	<u>Págs</u>
Resumen	1
1. Objetivos del trabajo	1
2. Inmunopatología de la EM:	2-6
2.1. Reacción inflamatoria inmunomediada	2
2.2. Sistema inmune innato	2-3
2.3. Sistema inmune adaptativo	3-6
3. Inmunodiagnóstico de la EM:	6-9
3.1 Parámetros diagnósticos	6-7
3.2. Susceptibilidad genética	7-8
3.3. Bandas oligoclonales	8-9
4. Tratamiento de la EM:	9-20
4.1. Fármacos actuales y escalonamiento del tratamiento	9-14
4.2. Terapia actual con AcMo: Alemtuzumab y Natalizumab	14-18
4.3. Nuevos AcMo e inmunoglobulinas recombinantes	18-20
5. Conclusiones personales	20
6. Bibliografía	20-22
Anexos	23-26

Resumen:

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad de base autoinmune que está siendo objeto en los últimos años de una revolución en la terapia inmunomoduladora.

La mediación del sistema inmune en la EM tiene un papel esencial, resaltando las células Th CD4+ y los macrófagos y astrocitos con una expresión anómala de los antígenos CMH II. Además la activación de las células B es demostrada por la presencia de inmunoglobulinas sintetizadas en el SNC, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas oligoclonales (bandas G) en el LCR (su determinación ha sido hasta hace poco un criterio diagnóstico de la enfermedad).

La asociación de la EM con algunos alelos HLA-DR sigue siendo el factor de riesgo más importante en enfermedad, sugiriendo que representa el 20-60% de la susceptibilidad genética.

Hoy en día el tratamiento farmacológico se encuentra escalonado en función de la evolución del paciente, siendo los fármacos inmunomoduladores una defensa de 2ª línea. Actualmente Natalizumab y Alemtuzumab son los únicos inmunomoduladores comercializados en España, con buenos resultados. No obstante, hay muchos otros aún en fase de pruebas, cuyos resultados parecen prometedores, tales como Rituximab y Daclizumab.

En este trabajo realizaremos una investigación exhaustiva acerca de las bases inmunes de la enfermedad, su utilidad en el diagnóstico y su relevancia en el desarrollo de nuevos fármacos monoclonales.

1. Objetivos del trabajo:

Las enfermedades de base autoinmune, tales como la esclerosis múltiple, están siendo objeto en los últimos años de una revolución en el tratamiento con inmunomoduladores. En el caso de la EM, este desarrollo en la inmunoterapia está siendo especialmente vertiginoso, teniendo en cuenta que hace 20 años la única terapia disponible era a base de corticoides. Además, no solo crece el número de medicamentos, sino también su eficacia en los pacientes, aumentando el tiempo entre brotes, disminuyendo la cantidad de estos últimos, y retardando la entrada en la progresión de la enfermedad.

Dada la gravedad de esta enfermedad y su cronicidad, el hecho de que estos nuevos tratamientos estén enlenteciendo su curso nos ha parecido muy interesante, sobre todo porque se centran en la base inmune de la EM. Es por todos estos motivos por los que hemos deseado realizar un trabajo que profundizase un poco en la base inmunopatológica de la enfermedad, y en la nueva terapia inmune que avanza año tras año.

2. Inmunopatología de la EM:

2.1. Reacción inflamatoria:

La hipótesis más aceptada es que la conjunción de cierta predisposición genética más un factor ambiental desconocido desencadenarían una serie de alteraciones en la respuesta inmunitaria, lo que en última instancia ocasionaría la inflamación característica de las lesiones de la EM (con la consecuente desmielinización y pérdida axonal).

No obstante, la alta heterogeneidad anatomopatológica de las lesiones sugiere que cada paciente presentaría uno u otro mecanismo patogénico de desmielinización (lo que explicaría las diferentes presentaciones clínicas y la respuesta al tratamiento).

La mediación del sistema inmune en la EM tiene un papel esencial, aunque debemos resaltar las células Th CD4+ y los macrófagos y astrocitos con una expresión anómala de los antígenos CMH II. Existe, además, activación de las células B, demostrada por la presencia de inmunoglobulinas sintetizadas en el sistema nervioso central, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas oligoclonales (bandas G) en el líquido cefalorraquídeo.

En la actualidad, sabemos con certeza que la respuesta inmune en la EM depende en gran medida del sistema inmune adaptativo (humoral y celular), pero el sistema inmune innato también tiene su papel en la cascada patogénica de la enfermedad¹.

2.2. Sistema inmune innato:

Mediante una importante respuesta efectora de carácter molecular (dependiente o independiente de receptor), el S.I.I. acabará dañando a los oligodendrocitos.

a) Mecanismos moleculares independientes de receptor:

- Estrés oxidativo: Los macrófagos/microglía estimulados producen sustancias potencialmente tóxicas (proteína cinasa, radicales libres, óxido nítrico, TNF α) que podrían actuar directamente contra la mielina o los oligodendrocitos (peroxidación lipídica, inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, daño axonal e inhibición de diversas enzimas intracelulares).
- La excitotoxicidad: Las células inmunitarias activadas producen grandes cantidades de glutamato que activan mecanismos de excitotoxicidad.
- Proteasas y el sistema perforina/granzima: Las células T activadas producen TNF β , perforinas y calpaína (implicadas en la muerte de los oligodendrocitos y la degradación de la mielina).

b) Mecanismos moleculares dependientes de receptor:

- Mediados por receptores de muerte celular: TNF y CD95/Fas¹.



2.3. Sistema inmune adaptativo: Activación de la inmunidad celular y humoral:

Inmunidad celular:

La predisposición hereditaria, combinada con el factor ambiental desconocido, establece o mantiene células T autorreactivas que, tras un período de latencia de 10-20 años, serán activadas por un factor sistémico o local (infección viral, puerperio, etc.) mediante un mecanismo de mimetismo molecular (epítomos compartidos por la mielina y los posibles agentes infecciosos) o por una estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos:

- **Mimetismo molecular:** Se han descubierto epítomos compartidos por la mielina (PBM, CNPasa) y los posibles agentes infecciosos (coronavirus 229E, Mycobacterium leprae, HHV6, virus sincitial), que desencadenarían la respuesta inmunológica.
- **Superantígenos:** Son proteínas bacterianas o virales capaces de unirse a la molécula HLA de la célula presentadora de antígenos fuera de la hendidura de unión antigénica, y activar células T policlonales específicas reactivas contra los antígenos mielínicos. Los superantígenos más estudiados e involucrados en la patogénesis de la EM y en la aparición de brotes son las enterotoxinas estafilocócicas SEB y TSST-1.

Una vez reactivadas, estas células T autorreactivas pasan selectivamente la barrera hematoencefálica (BHE) y, al ser expuestas de nuevo a su autoantígeno, inician una reacción inflamatoria mediada por células Th1. El mecanismo por el cual los linfocitos T sistémicos penetran en el sistema nervioso central no se conoce por completo, pero se sabe que se trata de un proceso desarrollado en varias fases, en las cuales IL-1, TNF, IFN γ , E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 desempeñan un papel fundamental.

Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras. El antígeno es el factor más desconocido; más aún, es preciso tener en cuenta que puede

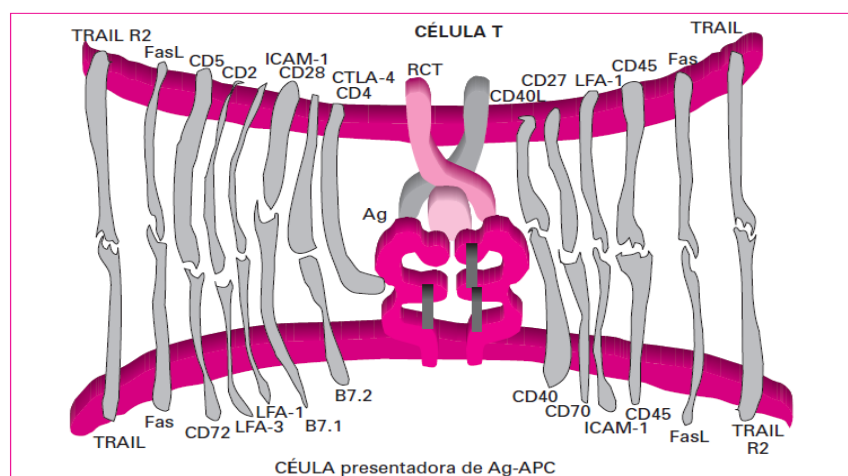
existir más de un autoantígeno capaz de desencadenar la respuesta autoinmunitaria y que el/los antígeno/s que inicien la enfermedad pueden no ser los mismos que la perpetúen (amplificación epitópica). Las proteínas mielínicas del sistema nervioso central implicadas en la autorreactividad de las células T son la PBM, la MOG, la MAG (glucoproteína asociada a la mielina), la PLP (proteína proteolípídica), la α B-cristalina, la transaldolasa, las fosfodiesterasas y otras proteínas no mielínicas, como las HSP (proteínas de choque térmico), los antígenos astrocitarios (proteína S100), algunos antígenos endoteliales y factores nucleares.

Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de la célula T o RCT, el antígeno y la molécula HLA clase II), los Th1 CD4⁺ producen citocinas proinflamatorias (interferón γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-12) y quimiocinas, que inducen proliferación clonal de células T y atraen a los macrófagos y a la microglía, activándolos, con lo que se pone en marcha la inflamación. Los Th2 liberan citosinas antiinflamatorias (IL-4, IL-6, IL-10, TGF) que tienden a regular a la baja el estado proinflamatorio del sistema inmune, pero que además inducen la proliferación de células B y la consecuente elaboración de anticuerpos por parte de éstas.

El equilibrio entre las distintas citocinas y sus concentraciones determina, en gran medida, el sentido de la reacción inmune de todo el proceso.

La acción combinada de cuatro citocinas proinflamatorias (IFN γ , TNF α , IL-2 e IL-6) determina la activación de la mayoría de los linfocitos T periféricos.

A pesar de la presencia de inflamación en la EM, el papel patogénico de la respuesta inflamatoria no está claro. El modelo patogénico de la esclerosis múltiple basado en la inmunidad celular mediada por células T resulta el más aceptado en la actualidad; no obstante, datos inmunopatológicos recientes sugieren una patogenia heterogénea, que daría lugar a un espectro inmunopatogénico específico para cada paciente y para los diferentes estadios evolutivos del desarrollo de la enfermedad¹.



Complejo trimolecular. Se aprecia la célula T con su receptor (RCT), el antígeno (Ag), la molécula CMH de clase II en la pared de la célula presentadora de antígeno (APC) y las moléculas coestimuladoras.

Inmunidad humoral:

Existen muchas evidencias en la EM que sugieren que los anticuerpos pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. En primer lugar, la EM se caracteriza por la existencia de síntesis intratecal de IgG, y se evidencian grandes cantidades de ARNm IgG en las placas cerebrales estos pacientes. En segundo lugar, las células B son más abundantes en las lesiones activas en las que ocurre desmielinización. En tercer lugar, hay evidencias directas de la inducción de mecanismos efectores mediados por anticuerpo en las lesiones de EM.

La activación de las células B puede ocurrir por antígenos extraños o propios, ya sea por un efecto colateral inducido por citocinas durante el proceso inflamatorio o por superantígenos.

Lo más probable es que en primer lugar intervengan las células T, iniciando el proceso inflamatorio, y posteriormente las células B (que en condiciones normales no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, BHE) y otros elementos presentes en la sangre, como anticuerpos y complemento, pasen a través de la BHE al SNC y participen en la respuesta inmunológica.

Las células B y los anticuerpos pueden contribuir a la patogenia de la EM de varias maneras:

- Las células B pueden servir como células presentadoras de antígeno (APC) a las células T autorreactivas.
- Las células B proveen coestimulación a las células T autorreactivas. Además, las células B y la IgG ligada a los tejidos pueden reclutar células T autorreactivas hacia el SNC.
- La contribución más importante a la patogenia de la EM, por parte de las células B, parece ser la producción de anticuerpos específicos dirigidos contra la mielina, que contribuirían a la destrucción de la misma dentro de las placas.

Los anticuerpos producirían la desmielinización mediante:

- a) La citotoxicidad mediada por células dependientes de antígeno.
- b) La activación del complemento, que pondría en marcha el complejo de ataque a la membrana.
- c) La opsonización de la mielina que promueve la fagocitosis mediante los macrófagos.
- d) La atracción de los macrófagos y microglía, que liberarían sustancias mielotóxicas.

e) La unión de los anticuerpos al nodo de Ranvier o a sus cercanías podría impedir la conducción nerviosa.

f) Los anticuerpos pueden interferir con el proceso de remielinización, interrumpiendo el reclutamiento de los precursores de los oligodendrocitos¹.

3. Inmunodiagnóstico de la EM:

3.1. Parámetros diagnósticos:

Diagnóstico clínico y de laboratorio:

El diagnóstico de EM es principalmente clínico y se basa en la demostración de síntomas y signos atribuibles a lesiones en la materia blanca con diseminación en el tiempo y en el espacio, junto con la exclusión de otra condición que pueda simular EM.

No existe un único diagnóstico de laboratorio. Sin embargo, varias pruebas pueden apoyar el diagnóstico clínico:

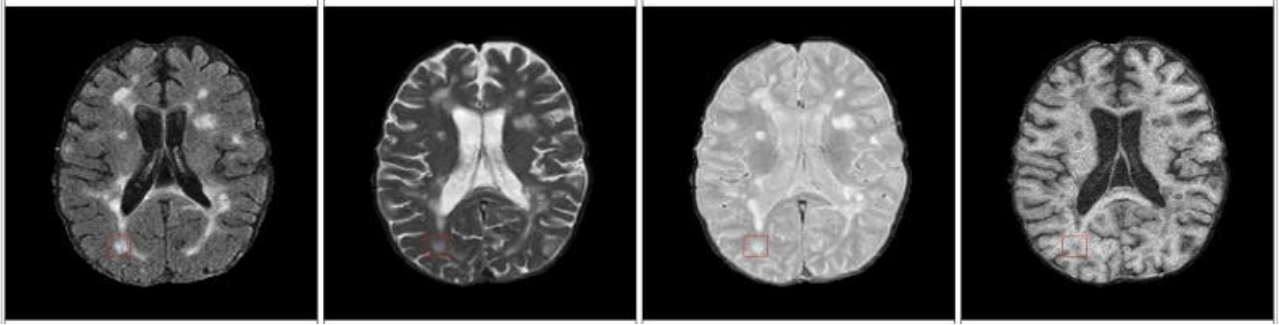
- El análisis del LCR muestra un aumento en las concentraciones de inmunoglobulina y 2 o más bandas oligoclonales (BOC) en más del 90% de los pacientes.
- Latencias tardías en los potenciales evocados (visual, somatosensorial y auditivo) son características de la desmielinización e incluso pueden indicar lesiones clínicamente silenciosas.
- Los análisis de sangre se usan generalmente para el diagnóstico diferencial de la EM².

Diagnóstico por imagen:

La RM es la prueba más sensible para detectar y demostrar las lesiones. Se utiliza para estimar la carga lesional y la actividad de la enfermedad, medir la atrofia cerebral y la pérdida axonal, seguir la progresión de la enfermedad y poder proporcionar un pronóstico.

Las lesiones de EM son hiperintensas en T2, densidad de protones o imagen FLAIR, e hipointensas o isointensas en imágenes de RM potenciadas en T1. Tienen una forma ovoide, son de tamaño pequeño (3-8 mm en promedio, aunque pueden ocurrir placas gigantes). Suelen estar localizadas principalmente en la materia blanca periventricular, pero también son comunes en la fosa posterior, la médula espinal y en localización subcortical. Tienen a disponerse perpendiculares a los ventrículos, involucrando al cuerpo calloso².

En las siguientes imágenes realizadas con RM observaremos (de izquierda a derecha) las secuencias FLAIR, T2, PD, T1⁴.



Criterios diagnósticos revisados de McDonald para EM (2010): El diagnóstico de EM requiere descartar otros posibles diagnósticos y demostrar la diseminación de las lesiones en el tiempo (DIT) y en el espacio (DIS). El avance de las técnicas diagnósticas ha permitido que los criterios hayan sido modificados en tres ocasiones en los últimos 15 años. Los Criterios de McDonald 2010 son³:

Clinical presentation	Additional data needed
≥ 2 attacks; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack	None
≥ 2 attacks; objective clinical evidence of 1 lesion	DIS by MRI or await a further clinical attack
1 attack; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	DIT by MRI or await a second clinical attack
1 attack; objective clinical evidence of 1 lesion (CIS)	DIS and DIT by MRI or await a second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of MS	1 year of disease progression plus 2 of the 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> > DIS by MRI brain > DIS by MRI of spinal cord: ≥ 2 T2 lesions in the cord > Positive CSF: oligoclonal bands or elevated IgG index

3.2. Susceptibilidad genética:

Los estudios de los últimos 40 años apoyan la existencia de predisposición genética en la EM. En primer lugar, esto se observó en estudios familiares, mostrando una tasa de recurrencia familiar de aproximadamente el 15%, así como un mayor riesgo de EM en parientes de primer grado, disminuyendo con la distancia genética. Los estudios en gemelos muestran tasas de concordancia más altas para los monocigóticos (24-25%) que para los dicigóticos (3-5%)⁵.

Algunos alelos HLA-DR, cuya asociación con la EM fue descubierta en la década de 1970, sigue siendo el factor de riesgo más importante en la EM, sugiriendo que representa el 20-60% de la susceptibilidad genética.

Se demostró en 1972 asociación con los serotipos HLA-A, que posteriormente se definió como debida al desequilibrio de ligamiento (LD) con el haplotipo DR2, que contiene los alelos HLA-DRB1 * 1501 y DQB1 * 0602, estrechamente ligados. Estudios de pacientes afroamericanos con EM indicaron que el locus DRB1 (* 1501 y * 1503 alelos) ejerce el efecto principal. El alelo HLADRB1 * 1501 muestra un riesgo sustancial y aditivo en la EM, con odds ratios (OR) hasta 3,8 en los portadores, y está entre los alelos HLA-DRB1 más comunes en el norte de Europa (15-20%)⁵.

Diferentes alelos HLA o combinaciones de alelos pueden predisponer a diferentes fenotipos de EM. El alelo HLADRB1 * 15:01 se asocia con menor edad de inicio de enfermedad⁶.

El aumento en la gravedad de la enfermedad se ha observado en homocigotos de HLA-DR2, así como en los portadores de los alelos DRB1 * 04 y DRB1 * 01. Algunos estudios también han informado del papel de otros HLA de clase II, el HLA-DPB1 * 0301 (que confiere susceptibilidad de padecer EM), y el gen DRB5⁵.

También ha habido una evidencia creciente de un efecto HLA de clase I en la EM, ejercido por los alelos HLA-A * 02 y HLA-B * 44. Se ha observado un efecto protector para HLA-Bw4 (que incluye el alelo HLA-B * 44, que se une a un receptor inhibitor del receptor de tipo inmunoglobulina (KIR), dando como resultado una disminución de la activación de las células asesinas naturales (NK)⁵.

Risk alleles	Mode	Frequency in European populations
DRB1*15:01	Dominant/Dose effect	Common
DRB1*15:03	Dominant	Rare
DRB1*04:05	Dominant	Rare
DRB1*13:03	Dominant	Rare
DRB1*08:01	Interaction only with *15:01	Rare
DRB1*03:01	Recessive	Common

3.3. Bandas oligoclonales:

Las bandas oligoclonales son inmunoglobulinas que sugieren la presencia de una inflamación del sistema nervioso central. La presencia de estas bandas puede ser un signo de esclerosis múltiple. Estas inmunoglobulinas pueden ser G o M.

La respuesta inmune humoral intratecal y de manera particular la detección de IgG oligoclonal en LCR constituye uno de los signos patológicos más frecuentes en EM. La demostración de síntesis intratecal de IgG puede ser identificada tanto por el incremento del índice IgG como por la detección de BOC en el LCR (realizado normalmente por el método de focalización isoeléctrica de agarosa)^{7,8}.

Se ha demostrado que la positividad de BOC y la concentración total de IgG y proteína del LCR presentan mayor asociación con formas PP de la EM, pero no con la progresión de la enfermedad. A día de hoy se siguen considerando exclusivamente un elemento diagnóstico, pero no tienen valor pronóstico^{9,10}.

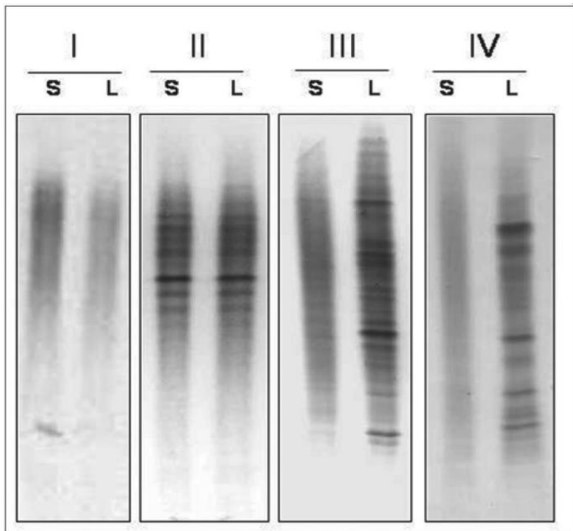


Figura 1. LCR: Distintos patrones de IgG que se observan cuando muestras pareadas de suero (S) y líquido cefalorraquídeo se estudian mediante isoelectroenfoque e inmunodetección. (I) Patrón policlonal: no se detectan bandas oligoclonales (BOC ni en suero ni en líquido cefalorraquídeo (LCR); (II) Patrón en espejo: se detecta el mismo patrón de bandas en LCR y en la muestra pareada de suero; (III) Patrón "Más que": se detectan BOC en suero y LCR, con al menos dos bandas adicionales en la muestra de LCR al compararla con el suero; (IV) Patrón positivo: se detectan BOC en LCR y un patrón policlonal en la muestra pareada de suero. Los patrones III y IV implican síntesis intratecal de IgG.

4. Tratamiento de la EM:

4.1. Fármacos actuales y escalonamiento del tratamiento:

La esclerosis múltiple es una causa común de discapacidad en adultos jóvenes. El daño axonal irreversible se produce incluso en las primeras fases de la evolución de la enfermedad. Aunque algunas personas con EM recurrente (EMRR) tienen un curso de enfermedad "benigno" con una actividad y deterioro mínimos de la enfermedad, la mayoría de los pacientes experimentan una discapacidad creciente con el tiempo y eventualmente pasan a EM secundaria progresiva.

Todavía no hay tratamiento curativo, pero durante los últimos 20 años ocho terapias diferentes han sido aprobadas: interferón beta, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetil fumarato, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab y mitoxantrona, y varios nuevos compuestos están en desarrollo.

Todos los medicamentos aprobados tienen principalmente efectos anti-inflamatorios y la creciente evidencia indica que todos ellos son más eficaces en las primeras fases del desarrollo de la enfermedad. Con el desarrollo de tratamientos más efectivos, el objetivo del tratamiento ha cambiado drásticamente en las últimas décadas, desde simplemente reducir las tasas de recaída y disminuir la progresión de la discapacidad hasta prevenir toda evidencia de nueva actividad de la enfermedad.

Escalonamiento del tratamiento:

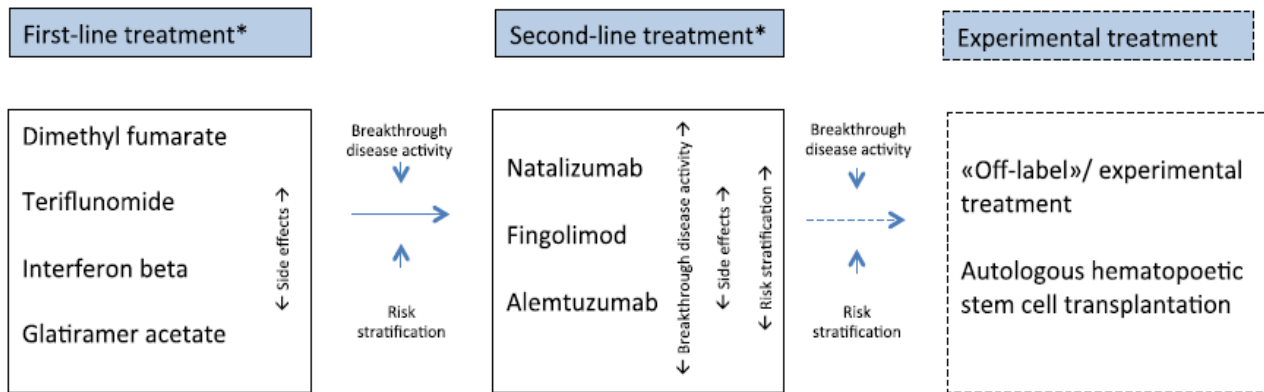


Figure 1 Treatment algorithm for treatment-naïve patients with RRMS. *Patients with rapidly evolving severe RRMS should start directly on a second-line therapy. Breakthrough disease activity is defined as one new clinical relapse with significant influence on disability and/or new signs of radiological disease activity (≥ 3 active MRI lesions) during the last year whilst on first-line medication.

En la imagen superior podemos observar el esquema básico del escalonamiento del tratamiento. Los pacientes que debutan con EMRR comenzarán con medicamentos de primera línea. Si la RR tuviese, en cambio, un comienzo o una progresión más severos, se empezaría directamente con medicación de segunda línea. Si hubiese un claro avance en el curso de la enfermedad (una nueva recaída que acumule discapacidad con o sin nuevas lesiones en RM, aumento de la discapacidad sin brotes o 3 o más lesiones activas en RM) durante el último año de toma de tratamiento, subiríamos a un nuevo escalón de tratamiento.

Como se puede ver, en este esquema no se contemplan las formas más severas de la enfermedad, la EMPP y la EMPS, debido a que no se ha demostrado un claro beneficio del tratamiento en estos pacientes.

No obstante, debemos tratar siempre de individualizar la terapia para cada paciente, siendo la opción ideal el tratamiento más seguro que elimine la evidencia clínica y radiológica de la actividad de la enfermedad. Por tanto, en los pacientes que consideremos (aquellos con un comienzo insidioso de la enfermedad), se podría intentar un tratamiento de inducción, empezando en primer lugar con los fármacos más potentes y después, ir desescalando en función de las necesidades del paciente¹¹.

Fármacos de 1ª línea:

A) Interferon beta:

Es un polipéptido de origen natural producido predominantemente por fibroblastos. Se cree que sus efectos antiinflamatorios son el resultado de la inhibición de la proliferación

de linfocitos T, un desplazamiento de la respuesta de las citoquinas (pasan de una respuesta inflamatoria a un perfil antiinflamatorio y a una reducción de la migración de las células inflamatorias a través de la barrera hematoencefálica).

Los ensayos de fase III de todas las preparaciones de interferón beta han mostrado efectos beneficiosos en la reducción de la tasa de recaída anualizada (ARR) en un 30% - 34%, reduciendo la progresión de la discapacidad en la EMRR, así como la actividad de la enfermedad en RM.

El tratamiento puede provocar elevación de las enzimas hepáticas y deprimir la función de la médula ósea, lo que garantiza la vigilancia periódica de la función hepática y los recuentos sanguíneos antes de iniciar la terapia y cada 6 meses a partir de entonces. Se considera un tratamiento muy seguro.

En pacientes con EMPS que curse con brotes se ha demostrado que puede haber beneficios con el tratamiento con interferón. No son eficaces en EMPP¹¹.

B) Acetato de glatiramer:

Compuesto formado por un pool de péptidos sintéticos, que se asemejan a secuencias de proteína básica de mielina, con una longitud media de 40-100 aminoácidos.

Los mecanismos de acción no se han aclarado completamente, pero probablemente están en gran parte relacionados con efectos antiinflamatorios mediante la promoción de la desviación de Th2 hacia el desarrollo de células reactivas a T CD4+. Estos pueden acumularse en el sistema nervioso central y promover la supresión de células T mediante la liberación de citoquinas anti-inflamatorias.

El acetato de glatiramer se administra como inyecciones subcutáneas de 20 mg una vez al día.

Los ensayos de tratamiento con acetato de glatiramer en la EMRR mostraron una reducción significativa en la ARR (29%) y una reducción en la actividad de RM con gadolinio.

En un ensayo de tratamiento de CIS (sd. clínico aislado: primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante) con lesiones silenciosas en RM, se encontró que el tratamiento con acetato de glatiramer prolongaba significativamente el tiempo hasta una segunda recaída y reducía el riesgo de nuevas lesiones en RM. El acetato de glatiramer no ha sido investigado para el tratamiento de EMSP y no ha mostrado un beneficio significativo en los pacientes con EMPP.

El medicamento suele ser bien tolerado, pero la mayoría de los pacientes (65%) experimentan reacciones en el lugar de la inyección (dolor, eritema, hinchazón y prurito). Alrededor del 15% reportan una reacción sistémica transitoria auto-limitada (inmediatamente después de la inyección) de rubor facial y opresión en el pecho, acompañada en ocasiones de palpitations, ansiedad y disnea. La lipoatrofia es permanente y es quizás el efecto secundario más severo¹¹.

C) Teriflunamida:

La teriflunomida es un agente inmunomodulador que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa, necesaria para la síntesis de pirimidina de novo. Esto conduce a una proliferación reducida linfocitos T. Se administra en comprimidos, 14 mg una vez al día.

Dos ensayos de fase III en EMRR demostraron que teriflunomida 14 mg una vez al día, en comparación con el placebo, redujo el ARR en un 31% -36%, la tasa de progresión de discapacidad en un 26% -27% y las lesiones en RM con gadolinio alrededor del 80%. Otro ensayo de fase III de teriflunomida 14 mg una vez al día, en comparación con el interferón beta-1a subcutánea tres veces por semana, mostró efectos similares en el ARR y en el tiempo hasta una nueva recaída. No se ha estudiado para el tratamiento de la EM progresiva.

El tratamiento puede provocar un aumento de la alanina aminotransferasa (se realiza su detección periódicamente, ya que el tratamiento debe ser detenido si los niveles de transaminasas se triplican por encima de los normal), reducción de los leucocitos sanguíneos y aumento de la presión arterial¹¹.

D) Dimetil fumarato:

El fumarato de dimetilo es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias, pero el mecanismo de acción en la EM sólo se entiende parcialmente. Se trata de un fármaco oral administrado en dosis de 240 mg 2 veces al día. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del dimetilfumarato parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2). Ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes.

Dos ensayos de fase III de la EMRR demostraron que el fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día, en comparación con el placebo, redujo la ARR en un 44% -53%, la tasa

de progresión de la discapacidad en un 22% -32% y el número de lesiones en RM con gadolinio un 75% -94%. El fumarato de dimetilo no se ha estudiado para el tratamiento de la EM progresiva.

El tratamiento puede reducir el recuento de glóbulos blancos y dar elevaciones de las transaminasas hepáticas, y por lo tanto, los análisis de sangre deben ser regulares¹¹.

Fármacos de 2ª línea:

A) Fingolimod:

Fingolimod es un modulador oral del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1PR), la cual después de su fosforilación se une con alta afinidad a S1PR, lo que a su vez conduce a una internalización y degradación del receptor en diferentes tejidos y tipos celulares, incluyendo linfocitos. Como consecuencia, fingolimod inhibe la capacidad de los linfocitos autorreactivos de salir de los ganglios linfáticos hacia el SNC. Fingolimod 0,5 mg en cápsulas se administra por vía oral una vez al día.

Dos ensayos de fase III en EMRR demostraron que fingolimod 0,5 mg una vez al día, en comparación con el placebo, redujo el ARR en un 48% -55%, la tasa de progresión de discapacidad en un 25-30% y las lesiones en RM con gadolinio en más del 80%. Otro estudio que comparó el fingolimod 0,5 mg una vez al día con el interferón beta-1a intramuscular una vez por semana mostró una ARR reducida en un 52%, un índice reducido de progresión de la discapacidad en un 25% y un número reducido de lesiones en RM en más del 50% entre los que recibieron fingolimod [40]. Este fármaco no está documentado actualmente para ser eficaz contra CIS, EMSP y EMPP.

Efectos adversos comunes incluyen infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, diarrea, bradicardia transitoria y bloqueo auriculoventricular (se recomienda monitorizar a los pacientes con ECG durante 6 h después de la primera dosis)¹¹.

B) Natalizumab:

Se explicará en detalle en el siguiente apartado.

C) Alemtuzumab:

Se explicará en detalle en el siguiente apartado.

D) Mitoxantrona:

La mitoxantrona es un derivado sintético de la antracenediona y se utiliza sobre todo en el tratamiento de diversas neoplasias malignas. Interacciona con el ADN nuclear y es un potente agente inmunosupresor dirigido a las células inmunitarias proliferativas, inhibiendo la proliferación e induciendo la apoptosis de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y otras células presentadoras de antígenos.

Se dispone de datos de eficacia limitada, pero los estudios controlados de EMRR de alta actividad han demostrado una eficacia significativa del tratamiento, con una reducción del 60% -70% en la tasa de recaída (en comparación con placebo o metilprednisolona intravenosa) y en la actividad de las lesiones en RM. El mayor estudio realizado es de fase III doble ciego aleatorizado en pacientes con empeoramiento de EMRR y EMSP para 5 o 12 mg de mitoxantrona por metro cuadrado de superficie corporal o placebo cada 3 meses durante 2 años. El tratamiento mostró una reducción del 66% en el ARR en el brazo de dosis alta en comparación con el placebo, y redujo la progresión de la discapacidad y la actividad de la enfermedad en RM. La mitoxantrona no se ha incluido en los ensayos de tratamiento de pacientes con CIS o EMPP.

Los efectos secundarios como náuseas transitorias, fatiga, pérdida leve del cabello y trastornos menstruales son frecuentes (60% -70%). Se ha descrito la amenorrea inducida por mitoxantrona, la leucemia promielocítica aguda y la cardiotoxicidad potencial. El tratamiento induce leucopenia transitoria, y por lo tanto se necesita un control sanguíneo de seguimiento. La mitoxantrona es teratogénica y está absolutamente contraindicada durante el embarazo¹¹.

4.2. Terapia actual con anticuerpos monoclonales: Alemtuzumab y Natalizumab

Hasta mediados de los años 90, con la aparición del interferón beta (IFN- β) y del acetato de glatiramer, no existía tratamiento para la esclerosis múltiple. Sin embargo, debido a su moderado potencial terapéutico en algunos pacientes, se continuó con una amplia búsqueda encaminada a encontrar nuevas y más efectivas estrategias de tratamiento, centrando buena parte de los esfuerzos en los anticuerpos monoclonales. A finales de 2004 fue aprobado natalizumab, el primer AcMo para el tratamiento de la EM, representando un importantísimo avance en el campo de la Neuroinmunología. Hoy en día es amplia ya la experiencia con natalizumab y alemtuzumab (recientemente comercializado). Otros como daclizumab y ocrelizumab se encuentran en fases III de estudio con resultados prometedores.

Natalizumab

A) Mecanismo de acción:

Natalizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal de Ig G4 dirigido contra la cadena $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ y otras moléculas de adhesión que contengan la integrina $\alpha 4$. Así pues, se bloquea la interacción de la integrina $\alpha 4$ con sus ligandos.

El mecanismo de acción es en gran parte a través de la prevención de la adherencia de los leucocitos activados al endotelio inflamado, inhibiendo así la migración de las células inflamatorias en el SNC.

El heterodímero de integrina $\alpha 4\beta 1$ conocido como VLA-4 se expresa en la superficie de los leucocitos. VLA-4 tiene capacidad para unirse a VCAM e ICAM (moléculas de adhesión presentes en las células endoteliales). Por tanto, tras la unión de natalizumab a VLA-4, este se ve incapacitado para unirse a VCAM-1 y sus otros ligandos. Como consecuencia, los leucocitos no son capaces de adherirse al revestimiento interno de las paredes vasculares cerebrales, y migrar posteriormente a través de la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central^{12,13}.

B) Ensayos clínicos:

En 2004, el natalizumab recibió la aprobación acelerada de la FDA sobre la base de los resultados provisionales de dos ensayos clínicos en fase III. Sin embargo, la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes con EM y enfermedad de Crohn llevó a la retirada voluntaria del natalizumab por parte de sus fabricantes en 2005. Después de un período de evaluación, el natalizumab fue reintroducido en 2006.

El ensayo pivotal de fase III de la EMRR mostró que la monoterapia con natalizumab redujo el ARR en un 68%, la tasa de progresión de la discapacidad en un 54% y las lesiones en RM con gadolinio en más del 90% en comparación con el placebo. Otro estudio encontró que el tratamiento con natalizumab añadido al interferón beta-1a fue significativamente más eficaz que el interferón beta-1a solo para reducir la ARR, las nuevas lesiones T2 y la progresión de la discapacidad. Natalizumab no está documentado actualmente para ser eficaz contra CIS, EMPS y EMPP.

Natalizumab se administra como una perfusión intravenosa de 300 mg cada 4 semanas^{12,13}.

C) Efectos adversos:

Aunque natalizumab es generalmente bien tolerado, el tratamiento se asocia con un mayor riesgo de desarrollar LMP. Es una infección del SNC (oligodendrocitos) por JCV potencialmente mortal. Por lo tanto, todos los pacientes que reciben natalizumab deben someterse a exámenes de detección de infección previa por JCV. El riesgo de PML en los pacientes con JCV negativo es bajo ($<0,09 / 1000$). Entre los pacientes con JCV positivo, el riesgo de desarrollar LMP es influenciado por la duración del tratamiento y el tratamiento inmunosupresor previo. El riesgo es relativamente bajo durante los primeros 2 años de tratamiento y aumenta a partir de entonces. El riesgo más alto se encuentra entre los pacientes con JCV positivo que previamente también han recibido tratamiento inmunosupresor después de 2 años de tratamiento (~ 1/60).

Como regla general, se recomienda que los pacientes con JCV positivo que han sido tratados con natalizumab durante más de 2 años deben ser cambiados a otro tratamiento de segunda línea. Se recomienda la evaluación trimestral del índice JCV y el examen por RM. Se recomienda reexaminar pacientes negativos a JCV cada 6 meses y los pacientes con JCV positivo deben ser cuidadosamente informados sobre el riesgo de PML en el inicio del tratamiento y después de 2 años de tratamiento.

El tratamiento con natalizumab puede inducir una respuesta inmune, con la formación de NAB (anticuerpos neutralizantes de natalizumab) persistentes (~ 4% -6%) en contra de la preparación. Los NAB generalmente aparecen en los primeros 12 meses de tratamiento, reducen la eficacia del tratamiento y se asocian con mayores tasas de eventos adversos relacionados con la infusión.

En consecuencia, los pacientes deben someterse a pruebas de NAB a los 6 y 12 meses de tratamiento y más tarde para los efectos adversos relacionados con la infusión o fracaso del tratamiento. Los NAB pueden ocurrir transitoriamente y los hallazgos positivos deben ser confirmados dentro de los 3 meses antes de decidir cambiar de terapia. Las pruebas pueden interrumpirse en los pacientes que permanecen NAB negativos durante el primer año de tratamiento^{12,13}.

Alemtuzumab

A) Mecanismo de acción:

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante kappa IgG1 dirigido contra el antígeno de superficie CD52, presente a altos niveles en linfocitos T y B especialmente, monocitos, células dendríticas y granulocitos principalmente maduros, pero no sobre células madre.

La citólisis celular mediada por anticuerpos (ADCC), la citólisis dependiente del complemento (CDC) y la apoptosis son los principales efectos de alemtuzumab.

El mecanismo por el cual alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la EM se sugiere por un agotamiento y repoblación de linfocitos que reduce el potencial de recaídas y por lo tanto retrasa la progresión de la enfermedad^{12,13}.

B) Ensayos clínicos:

Alemtuzumab se administra por infusión intravenosa en dos pautas de tratamiento. El tratamiento inicial es de 12 mg / día durante cinco días consecutivos (dosis total de 60 mg) y el segundo tratamiento es de 12 mg / día durante tres días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados 12 meses después del tratamiento inicial.

Los cursos adicionales se pueden dar 12 meses después del último curso del tratamiento si es necesario. Tiene indicación como una medicación de primera línea en EMRR activa. Debido a que el tratamiento aumenta el riesgo de autoinmunidad secundaria, la mayoría de los neurólogos europeos utilizarán este fármaco como una preparación de segunda línea.

Dos ensayos de fase III de EMRR mostraron que el alemtuzumab, comparado con el interferón beta-1a subcutáneo tres veces por semana, redujo el ARR en un 49-55%, la tasa de progresión de la discapacidad en un 30-42% y las lesiones en RM en un 61% - 63%.

El primero de estos ensayos probaba el fármaco en pacientes no tratados previamente que recibieron alemtuzumab por vía intravenosa (iv) 12 mg por día en 5 días consecutivos y de nuevo después de 12 meses durante 3 días. El otro grupo de pacientes recibió IFN- β -1a 44 μ g subcutáneamente tres veces a semana. Alemtuzumab condujo a una mejora del 54% en la tasa de recaída (P <0,0001). En el grupo de alemtuzumab, en comparación con el grupo IFN- β , durante el período de prueba de 2 años se observaron más pacientes sin recaída.

El segundo ensayo incluyó pacientes con EMRR con al menos una recaída en los últimos 12 meses bajo tratamiento con IFN- β o acetato de glatiramer. Los pacientes incluidos recibieron IFN- β -1a 44 μ g tres veces a la semana, o alemtuzumab 12 mg en 5 días consecutivos y luego de nuevo en 3 días consecutivos al mes 12. Las recidivas fueron menos en los pacientes tratados con alemtuzumab, y más pacientes estuvieron libres de recaídas en el grupo de alemtuzumab (65 versus 47%, P <0,0001) a los 2 años. La acumulación

sostenida de discapacidad fue mayor en el grupo de IFN comparado con el grupo de alemtuzumab (20 versus 13%, P = 0,008).

Alemtuzumab en la actualidad no se ha estudiado en pacientes con CIS o EMPP y no se ha demostrado que sea eficaz en EMSP^{12,13}.

C) Efectos adversos:

Los pacientes suelen experimentar reacciones asociadas a la infusión, incluyendo rubor, náuseas, dolor de cabeza, taquicardia, urticaria, erupción cutánea, prurito, pirexia y fatiga.

Se debe administrar y continuar la profilaxis antiviral oral con aciclovir 200 mg dos veces al día (o equivalente) durante un mínimo de 1 mes después de la última dosis.

El tratamiento con Alemtuzumab se asocia con un mayor riesgo de infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario. Alemtuzumab también puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y el aumento del riesgo de padecer patología autoinmune, incluidos trastornos de tiroides (41%), púrpura trombocitopénica inmunitaria (3,5%) o, raramente, nefropatías. Basándose en el riesgo de enfermedades autoinmunes, los análisis mensuales de sangre y orina se recomiendan durante 4 años después de la última dosificación de alemtuzumab^{12,13}.

4.3. Nuevos AcMo e inmunoglobulinas recombinantes

Daclizumab

Daclizumab es un AcMo IgG1 humanizado que se une a CD25 (receptor de alta afinidad IL-2) en linfocitos activados e inhibe la unión de IL – 2 (es un factor de crecimiento, supervivencia y proliferación de los linfocitos). Como consecuencia, los receptores están saturados y se evita la activación de células T.

Actualmente, un ensayo en fase III está en curso^{12,13, 14}.

Rituximab

El papel de las células B en la fisiopatología en la EM se ha debatido durante mucho tiempo. Hay indicios (la presencia de células B, plasmablastos e inmunoglobulinas en las lesiones de MS, así como inmunoglobulinas y bandas oligoclonales en el LCR) de que las células B contribuyen en la patogénesis de la EM. Además, las células B parecen estar involucrados en la activación de células T, la producción de citoquinas y la desmielinización y remielinización. Esta ha sido la razón para investigar el uso de anticuerpos dirigidos

a CD20. El primer AcMo anti-CD20 fue rituximab. Actualmente, los ensayos están probando nuevos AcMo CD20 (Ocrelizumab, ofatumumab).

El rituximab es un AcMo quimérico IgG1 dirigido a CD20 sobre células del linaje de células B. Su efecto nace de la apoptosis, ADCC y CDC.

Actualmente, están en curso ensayos en fase II: Después de la terapia con rituximab, los pacientes permanecieron estables en la puntuación de EDSS, no se produjeron recaídas y no se mostraron lesiones activas captantes en RM. Los resultados sugieren que mientras los procesos inflamatorios estén en curso, rituximab puede ser eficaz^{12, 13, 14}.

Ocrelizumab

Al igual que rituximab, el ocrelizumab se dirige a células CD20 sobre el linaje de células B. En contraste con rituximab, ocrelizumab es un AcMo IgG1 humanizado. Así, el ocrelizumab parece conducir a menos reacciones alérgicas y anticuerpos anti-idiotípicos. En contraste con rituximab, su eficacia parece ser mediada más por ADCC que CDC.

Actualmente se están realizando ensayos en fase II con resultados prometedores^{12, 13}.

Ofatumumab

Ofatumumab se dirige a CD20 en células del linaje de linfocitos B. Originalmente, el ofatumumab se generó a partir de ratones transgénicos. Utilizando técnicas de ingeniería genética, los genes de cadena pesada y ligera de humanos se usaron y transfectaron en una línea celular de mieloma murino. Es un AcMo IgG1 completamente humano. Parece mediar sus efectos de agotamiento de las células B más a través de CDC que rituximab. Además, aunque rituximab y ofatumumab se unen al mismo objetivo, ofatumumab parece dissociarse de él a un ritmo más lento y se une a un epítipo adicional.

Ofatumumab se probó en pacientes con EMRR. Treinta y ocho pacientes fueron incluidos en un ensayo de fase II. Los pacientes recibieron 100, 300 o 700 mg de ofatumumab, o placebo dos veces. Después de 24 semanas, los pacientes que recibieron placebo recibieron ofatumumab y el otro grupo recibió placebo. La RM mostró una reducción sostenida en las lesiones cerebrales^{12, 13}.

Otros:

- Tocilizumab es un AcMo IgG1 humanizado dirigido al receptor de IL-6¹³.

- Eculizumab es un AcMo kappa IgG2 e IgG4 humanizado dirigido a la proteína del complemento C5. En consecuencia, se inhibe la escisión hacia C5a y C5b, y se evita la generación del complejo de ataque de membrana C5b-9¹³.
- Ustekinumab es un AcMo humano contra IL - 12/23 p40¹².
- Tabalumab es un AcMo de IgG4 completamente humano que neutraliza la actividad del factor de activación de células B soluble en membrana¹².
- Secukinumab es un anticuerpo anti-IL17 monoclonal totalmente humano que neutraliza selectivamente la IL-17^{a12}.
- Atacicept es una proteína de fusión recombinante humana. Contiene el dominio de unión al ligando extracelular del receptor TACI (activador trans-membrana y receptor CAML [modulador de calcio y ligando de ciclofilina]) y una porción Fc modificada de IgG humana. Atacicept neutraliza la actividad de las formas homo y heterotriméricas de BLyS (estimulador de linfocitos B, CD257, también conocido como factor activador de células B [BAFF]) y APRIL (un ligando inductor de la proliferación, CD256), dos importantes reguladores de la maduración, función y supervivencia de las células B¹².

5. Conclusiones personales:

Tras realizar este trabajo, creo que en la investigación de fármacos monoclonales está el futuro del tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Estos fármacos, que cada año crecen en número y eficacia, prometen una evolución y un progreso diferente de la enfermedad para los pacientes.

Natalizumab y Alemtuzumab son un ejemplo ya comercializado de cómo los monoclonales están abriendo las puertas a nuevas vías de tratamiento, y también a una mejor calidad de vida. No obstante, hay otros muchos monoclonales en fase de prueba cuyos resultados están siendo muy prometedores, aunque por desgracia seguramente debido a su alto costo tardarán un tiempo en ser comercializados.

Considero que cuanto más profundicemos en el conocimiento de los mecanismos inmunes de la enfermedad y de su importante base genética, más cerca estaremos de desarrollar tratamientos cada vez más eficaces que ayuden a cambiar el curso de la EM.

6. Bibliografía:

- "Esclerosis múltiple. 2ª Edición"; Dr. Óscar Fernández, Dra. V.E. Fernández, Dr. M. Guerrero; Editorial McGraw-Hill 2005.

- ²“Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis”; Ron Milo, Ariel Miller; Elsevier Autoimmunity Reviews 13 (2014) 518-524.
- ³“Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space”; Achilles Ntranos and Fred Lublin; Curr Neurol Neurosci Rep (2016) 16: 90 DOI 10.1007/s11910-016-0688-8; Published online: 22 August 2016 Springer Science+Business Media New York 2016
- ⁴“Relating multi-sequence longitudinal intensity profiles and clinical covariates in incident multiple sclerosis lesions”; Elizabeth M. Sweeney, Russell T. Shinohara, Blake E. Dewey, Matthew K. Schindler, John Muschelli, Daniel S. Reich, Ciprian M. Crainiceanu, and Ani Eloyand; Published online Elsevier 2015 Nov 11. doi:0.1016/j.nicl.2015.10.013
- ⁵“From genes to characteristics of multiple sclerosis”; Harbo HF, Mero I-L.; Acta Neurol Scand: 2012: 126 (Suppl. 195): 76–83. © 2012 John Wiley & Sons A/S.
- ⁶“The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review.”; Hollenbach JA, Oksenberg JR; J Autoimmun. 2015 Nov;64:13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010. Epub 2015 Jul 2.
- ⁷“Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression”, Pedro Lourenco, Afsaneh Shirani, Jameelah Saeedi, Joel Oger, William E Schreiber and Helen Tremlett; Multiple Sclerosis Journal 19(5) 577 –584 © The Author(s) 2012 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI:10.1177/1352458512459684 msj.sagepub.com
- ⁸“Oligoclonal bands and age at onset correlate with genetic risk score in multiple sclerosis”; Hanne F Harbo, Noriko Isobe, Pål Berg-Hansen, Steffan D Bos, Stacy J Caillier, Marte W Gustavsen, Inger-Lise Mero, Elisabeth Gulowsen Celius, Stephen L Hauser, Jorge R Oksenberg and Pierre-Antoine Gourraud; Multiple Sclerosis Journal 2014, Vol. 20(6) 660 –668 © The Author(s) 2013 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1352458513506503 msj.sagepub.com
- ⁹“Oligoclonal bands: contribution and interpretation in patients with suspected multiple sclerosis”; Valeria Jarmi, Rafael de Elías, Oscar Kiener, Sebastián Villate, Carlos Vrech, Silvia Barzón; versión impresa ISSN 0325-2957 Acta bioquím. clín. latinoam. vol.49 no.2 La Plata jun. 2015
- ¹⁰“Análisis interlaboratorio de parámetros inmunoquímicos, paraproteínas y bandas oligoclonales. Informe técnico del IV Taller de Inmunoquímica de la Sociedad Española de Inmunología/ Report of the iv workshop on immunochemistry of the spanish society of immunology”; Luisa María Villar Guimerans, Juan José Rodríguez Molina, Cándido Juárez Rubio, Grupo de Trabajo de Inmunoquímica del Taller. SEI 2005, Julia Sequí Navarro; Inmunologia 2009;28:79-95 - DOI: 10.1016/S0213-9626(09)70030-7.

- ¹¹“Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications”; Ø. Torkildsen, K.-M. Myhra, and L. Bøa; Accepted 24 August 2015 *European Journal of Neurology* 2015, 23 (Suppl. 1): 18–27 doi:10.1111/ene.12883
- ¹²“Monoclonal Antibodies and Recombinant Immunoglobulins for the Treatment of Multiple Sclerosis”; Henrik Gensicke, David Leppert, Ozgur Yaldizli, Raija L.P. Lindberg, Matthias Mehling, Ludwig Kappos and Jens Kuhle; *CNS Drugs* 2012; 26 (1): 11-37 1172-7047/12/0001-0011/0 © 2012 Adis Data Information BV.
- ¹³“Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis”; P. S. Rommer, A. Dudesek, O. Stüve and U.K. Zettl; Accepted for publication 29 August 2013 doi:10.1111/cei.12197
- ¹⁴“Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis”; Rebecca Straus Farber, Asaff Harel and Fred Lublin; *Annu. Rev. Med.* 2016. 67:309–21 First published online as a Review in Advance on September 17, 2015 This article’s doi: 10.1146/annurev-med-052814-023415

ANEXO

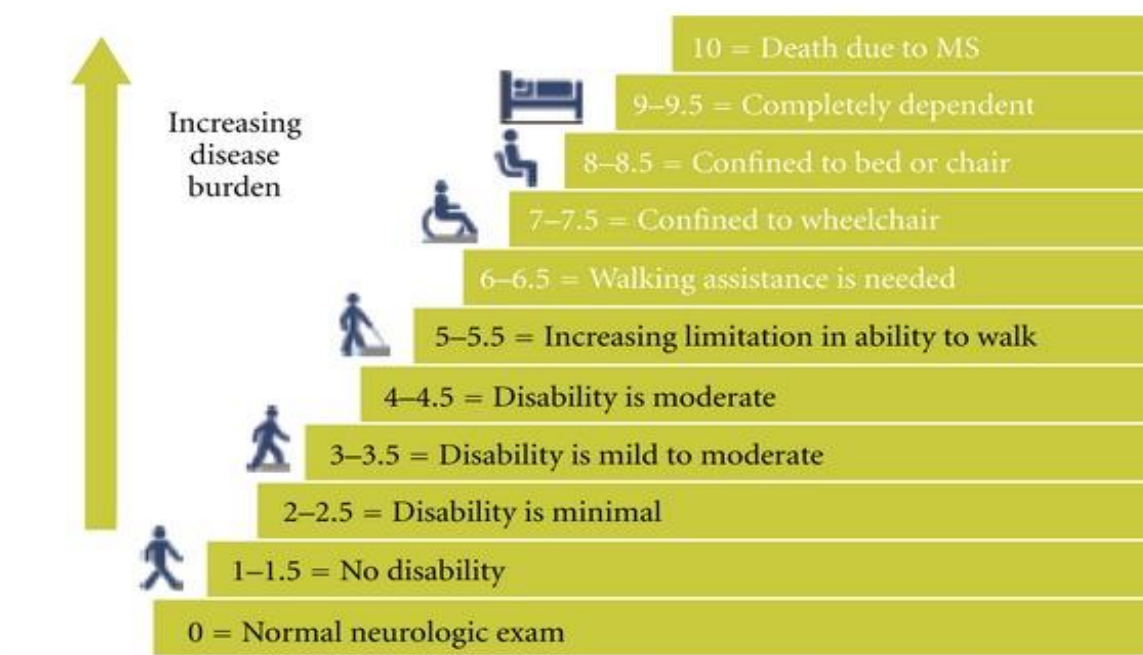
Casos clínicos:

A continuación vamos a exponer la historia clínica de dos pacientes con esclerosis múltiple de larga evolución (20 años), que en función de la progresión clínica y radiológica de su enfermedad han ido experimentando cambios en su tratamiento.

Este es un trabajo de revisiones bibliográficas. Los pacientes aquí referidos son sólo una ejemplificación de lo relatado anteriormente en el TFG, especialmente de los siguientes aspectos:

- HLA y BOC: Investigamos en ambos pacientes la realización de HLA y BOC. El HLA no ha sido determinado porque no se considera un criterio diagnóstico y se realiza más en grupos de investigación. Respecto a las BOC, en los informes hay anotaciones sobre la petición inicial de las bandas oligoclonales, cuyo resultado fue presumiblemente positivo. Sin embargo, debido a la antigüedad de los pacientes y a sucesivos cambios del especialista que los trataba, no se ha podido localizar este resultado en su historia clínica.

- Evolución clínica, brotes y EDSS.
- Tratamientos a los que se han sometido o se someten.
- Últimas pruebas de imagen.



EDSS indicates expanded disability status scale; MS indicates multiple sclerosis.

Paciente 1:

Paciente mujer de 39 años. Su enfermedad neurológica se inició en 1994 en forma de trastorno sensitivo crural bilateral.

Ahora podremos apreciar la evolución de su enfermedad a lo largo del tiempo, progresión de discapacidad (EDSS) y brotes, y los diferentes tratamientos a los que fue sometida:

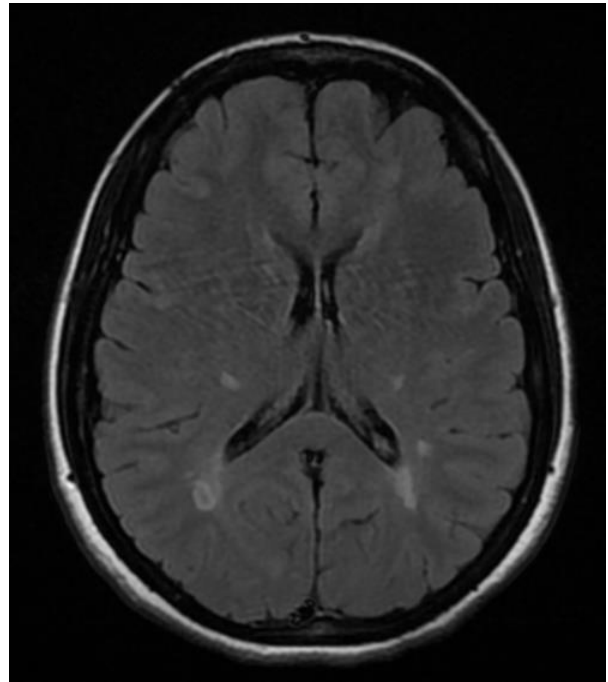
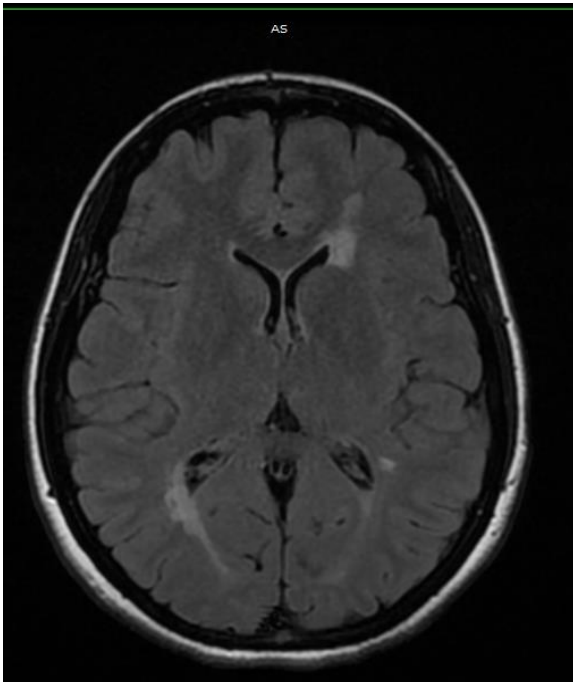
- Brotes de 1994, 1996, 2000, 2002, 2003, 2004.
- En 2004 empieza tratamiento con interferón beta.
- Brotes en 2006 y 2007, donde se complementa su tratamiento con prednisona.
- A partir de 2007 la paciente comienza una clara progresión con menor cantidad de brotes y sin retorno a la situación basal.
- En 2008 empieza tratamiento con Natalizumab, EDSS=4.
- En 2011 cesa tratamiento con Natalizumab, EDSS=6.
- En 2012 la paciente inicia por decisión propia tratamiento con hormona de crecimiento en una fundación privada en Santiago de Compostela. Se presume que abandonó este tratamiento en 2013. En 2013 decide pedir una segunda opinión en Málaga, donde actualmente recibe tratamiento con Rituximab.
- Desde 2013 hasta la actualidad, tratamiento con Rituximab , EDSS=6,5-7.

Los últimos datos de sus pruebas de imagen (RM 2016) son los siguientes:

- RM cerebral: Numerosas lesiones en sustancia blanca (>20), yuxtacorticales, subcorticales, periventriculares, centros semiovais, coronas radiadas, troncoencéfalo y cerebelosas. Hiperintensas T2, T2-FLAIR, iso-hipointensas en T1, sin edema, efecto masa ni restricción de señal en difusión. No muestran captación tras la administración de CIV.

- RM cervical: Extensa alteración de la morfología e intensidad de señal del cordón medular, con afectación de toda la médula cervical y parte visible de la dorsal, con hiperintensidad T2 en cordones laterales y posteriores, condicionando una atrofia marcada del cordón medular entre C3 y C6, con disminución significativa del diámetro anteroposterior del cordón.

Las siguientes imágenes están tomadas en T2 Flair:



Paciente 2:

Paciente varón de 46 años. Su enfermedad neurológica se inició en 1997 en forma de brote de tronco con disartria y trastorno motor en mano izquierda.

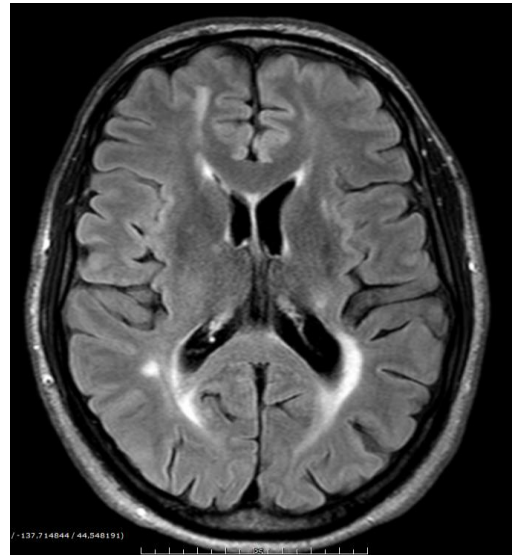
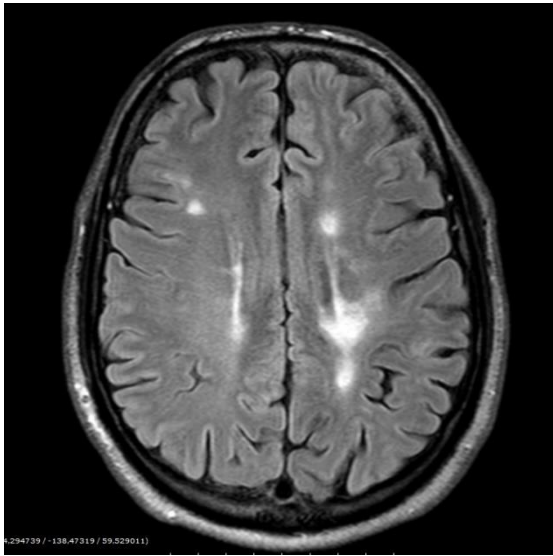
Ahora podremos apreciar la evolución de su enfermedad a lo largo del tiempo, progresión de discapacidad (EDSS) y brotes, y los diferentes tratamientos a los que fue sometido:

- Desde inicio de la enfermedad en 1997, el paciente sufrió un brote por año.
- En 2008 inicia tratamiento con interferón beta, EDSS=5.
- En 2009 padece un brote troncoencefálico que obliga a tratarle con plasmaféresis. A finales de ese año se decide comenzar tratamiento con Natalizumab. EDSS=6-6,5.
- En 2011 sigue con Natalizumab, EDSS=6,5.
- En 2012 sigue con Natalizumab, EDSS=5-5,5.
- En 2013, y hasta el día de hoy, continua con Natalizumab. EDSS=4,5.

Los últimos datos de sus pruebas de imagen (RM 2009) son los siguientes:

- RM CEREBRAL con gadolinio: Fundamentalmente en las secuencias con un TR largo se aprecian múltiples lesiones sugestivas de placas desmielinizantes tanto a nivel supra como infratentorial. Supratentorialmente afectan de manera predominante a sustancia blanca periventricular e infratentorialmente son muy llamativas por su tamaño las encontradas a ambos lados en protuberancia, y de menor tamaño las que rodean al IV ven-

trículo. Tras administrar contraste no aprecio ninguna clara captación de las lesiones mencionadas. Las siguientes imágenes están tomadas con Flair LongTR:





"Inmunología de la Esclerosis Múltiple"

Presentado por: M^a Eugenia Blanco Bravo
Tutelado por: Dr. Alfredo Corell Almuzara
TFG Grado en Medicina 2016-2017



1. RESUMEN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa de base autoinmune. En los últimos años se está revolucionando su terapia con nuevos fármacos inmunomoduladores. La mediación del sistema inmune en la EM tiene un papel esencial, resaltando las células Th CD4+, los macrófagos y astrocitos con una expresión anómala de los antígenos CMH II. La activación de las células B también está patente, pudiendo objetivarse inmu-noglobulinas sintetizadas en el SNC, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas G oligoclonales (BOC) en el LCR. La asociación de la EM con algunos alelos HLA-DR sigue siendo el factor de riesgo más importante en enfermedad, sugiriendo que representa el 20-60% de la susceptibilidad genética. Hoy en día el tratamiento farmacológico se encuentra escalonado en función de la evolución del paciente. Actualmente Natalizumab y Alemtuzumab son los únicos inmunomoduladores comercializados en España. En este trabajo realizaremos una investigación exhaustiva acerca de las bases inmunes de la enfermedad, su utilidad en el diagnóstico y su relevancia en el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales (AcMo).

2. INMUNOPATOLOGÍA DE LA EM

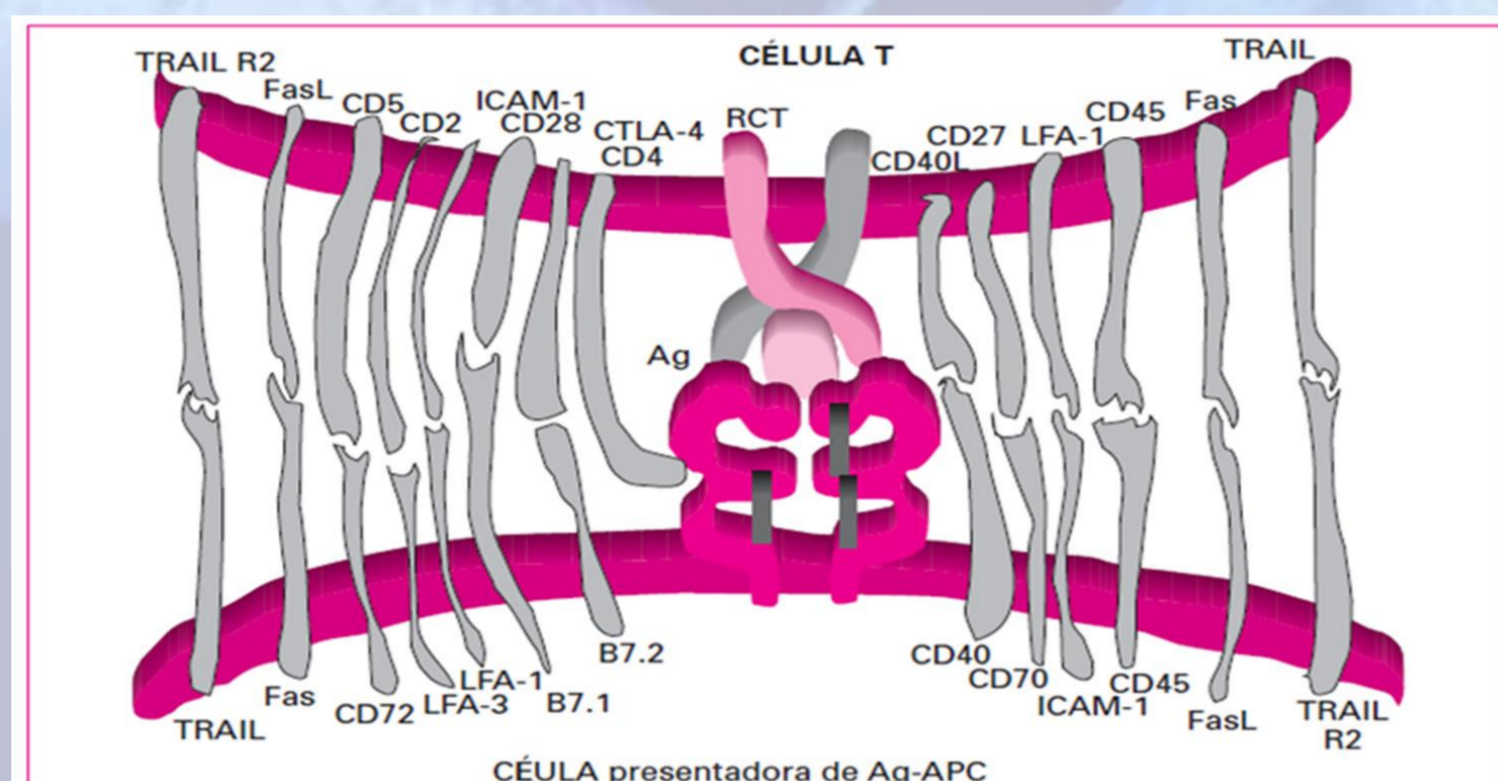
2.1. Sistema inmune adaptativo: Activación de la inmunidad celular :

- Las células T se activan mediante un mecanismo de mimetismo molecular o por una estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos. Una vez reactivadas, pasan selectivamente la BHE y, al ser expuestas de nuevo a su autoantígeno, inician una reacción inflamatoria mediada por células Th1.

- Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras.

- Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de la célula T o RCT, el antígeno y la molécula HLA clase II), los Th1 CD4+ producen citocinas proinflamatorias (interferón γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-12) y quimiocinas, que inducen proliferación clonal de células T y atraen a los macrófagos y a la microglía, activándolos, con lo que pone en marcha la inflamación.

- Los Th2 liberan citosinas antiinflamatorias e inducen la proliferación de células B . La acción combinada de IFN γ , TNF α , IL-2 e IL-6 determina la activación de la mayoría de los linfocitos T periféricos. La inmunidad humoral e innata también juegan un papel esencial.



Complejo trimolecular. Se aprecia la célula T con su receptor (RCT), el antígeno (Ag), la molécula CMH de clase II en la pared de la célula presentadora de antígeno (APC) y las moléculas coestimuladoras.

3. INMUNODIAGNÓSTICO DE LA EM:

3.1. Criterios diagnósticos revisados de McDonald para EM (2010) y BOC:

Las bandas oligoclonales (BOC) son inmunoglobulinas IgG presentes en LCR que sugieren una inflamación del sistema nervioso central. La respuesta inmune humoral intratecal y de manera particular la detección de IgG oligoclonal en LCR constituye uno de los signos patológicos más frecuentes en EM.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios
≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o de una lesión con evidencia previa de un primer brote.	No son necesarios.
≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	DIS* por RM o esperar un próximo brote clínico.
1 brote; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones.	DIT* por RM o esperar un segundo brote clínico.
1 brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (CIS*)	DIS* o DIT* por RM o esperar un segundo brote clínico.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	1 año de progresión de enfermedad más 2 de estos 3 criterios: -> DIS* en RM cerebral. -> DIS* en RM espinal: ≥ 2 lesiones T2 en el cordón. -> LCR positivo: bandas oligoclonales o

* DIS: Diseminación en espacio; DIT: Diseminación en tiempo; CIS: Síndrome clínico aislado

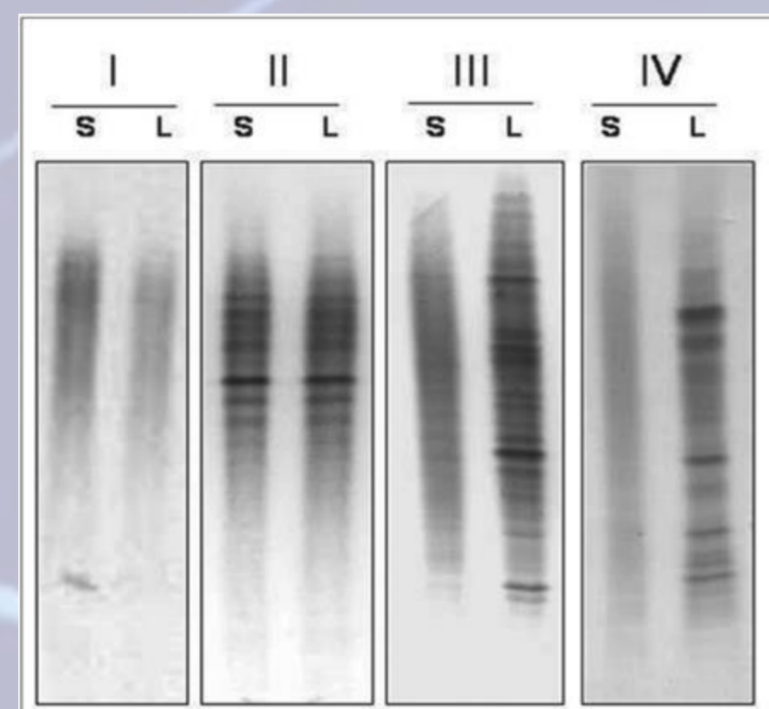


Figura 1. LCR: Distintos patrones de IgG que se observan cuando muestras pareadas de suero (S) y líquido cefalorraquídeo se estudian mediante electroforesis e inmunodetección. (I) Patrón policlonal: no se detectan bandas oligoclonales (BOC) ni en suero ni en LCR. (II) Patrón en espejo: se detecta el mismo patrón de bandas en LCR y en la muestra pareada de S. (III) Patrón "Mas que": se detectan BOC en suero y LCR con al menos dos bandas adicionales en las muestras de LCR al compararlas con el suero. (IV) Patrón positivo: Se detecta BOC en LCR y un patrón policlonal en la muestra pareada de suero. Los patrones (III) y (IV) implican síntesis intratecal de IgG.

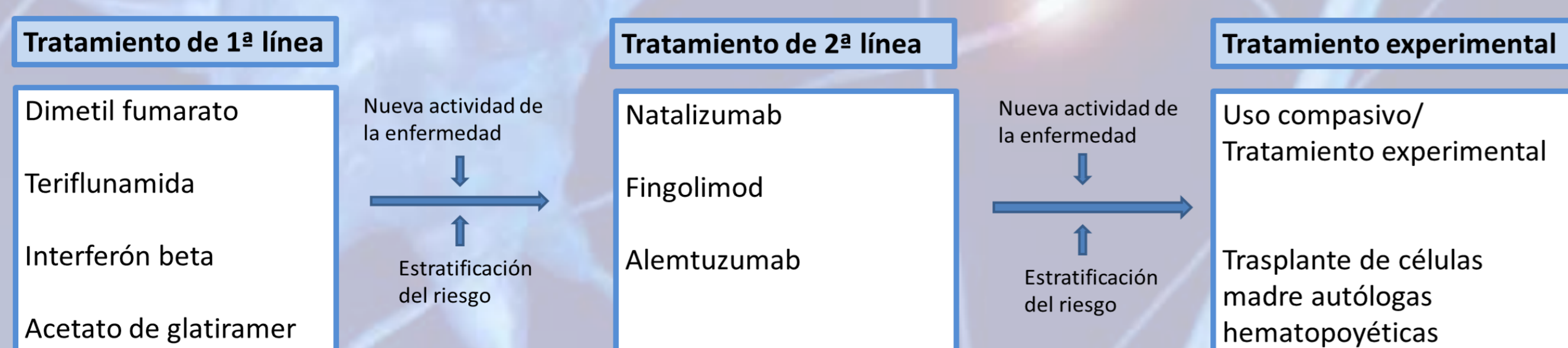
3.2. Susceptibilidad genética:

Sumario de los alelos de riesgo HLA Clase II

Alelos de riesgo	Fenotipo	Frecuencia en población europea
DRB1*15:01	Dominante/Dosis efecto	Común
DRB1*15:03	Dominante	Raro
DRB1*04:05	Dominante	Raro
DRB1*13:03	Dominante	Raro
DRB1*08:01	Interactúa solo con *15:01	Raro
DRB1*03:01	Recesivo	Común

4. INMUNOTERAPIA EN LA EM:

4.1. Fármacos actuales y escalonamiento del tratamiento:



Algoritmo de tratamiento para pacientes con EMRR. *Pacientes con una rápida y severa evolución de la EMRR deberán empezar directamente con una terapia de segunda línea. Una "nueva actividad de la enfermedad" se define como una nueva recaída con influencia significativa en la discapacidad, o nuevos signos de actividad en RM (3 o más lesiones activas en RM) durante el último año en el que se estuvo tomando tratamiento de primera línea.

4.2. Terapia actual con anticuerpos monoclonales:

Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal (AcMo) humanizado de Ig G4 dirigido contra la cadena $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ y otras moléculas de adhesión que contengan la integrina $\alpha 4$. Así pues, se bloquea la interacción de la integrina $\alpha 4$ con sus ligandos.

El mecanismo de acción es en gran parte a través de la prevención de la adherencia de los leucocitos activados al endotelio inflamado, inhibiendo así la migración de las células inflamatorias en el SNC.

Se asocia con un mayor riesgo de desarrollar LMP. Por lo tanto, todos los pacientes que reciben natalizumab deben someterse a exámenes de detección de infección previa por JCV.

Un ensayo en fase III de la EMRR mostró que la monoterapia con natalizumab redujo el ARR en un 68%, la tasa de progresión de la discapacidad en un 54% y las lesiones en RM con gadolinio en más del 90% en comparación con el placebo.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante kappa IgG1 dirigido contra el antígeno de superficie CD52, presente a altos niveles en linfocitos T y B especialmente, monocitos, células dendríticas y granulocitos principalmente maduros, pero no sobre células madre. La citólisis celular mediada por anticuerpos (ADCC), la citólisis dependiente del complemento (CDC) y la apoptosis son los principales efectos de alemtuzumab.

El mecanismo por el cual alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la EM se sugiere por un agotamiento y repoblación de linfocitos que reduce el potencial de recaídas y por lo tanto retrasa la progresión de la enfermedad.

Dos ensayos de fase III de EMRR mostraron que el alemtuzumab, comparado con el interferón beta-1a subcutáneo tres veces por semana, redujo el ARR en un 49-55%, la tasa de progresión de la discapacidad en un 30-42% y las lesiones en RM en un 61%-63%.

4.3. Nuevos AcMo e inmunoglobulinas recombinantes:

Daclizumab: AcMo IgG1 humanizado que se une a CD25 (receptor de alta afinidad IL-2) en linfocitos activados e inhibe la unión de IL-2 (es un factor de crecimiento, supervivencia y proliferación de los linfocitos). Como consecuencia, los receptores están saturados y se evita la activación de células T.

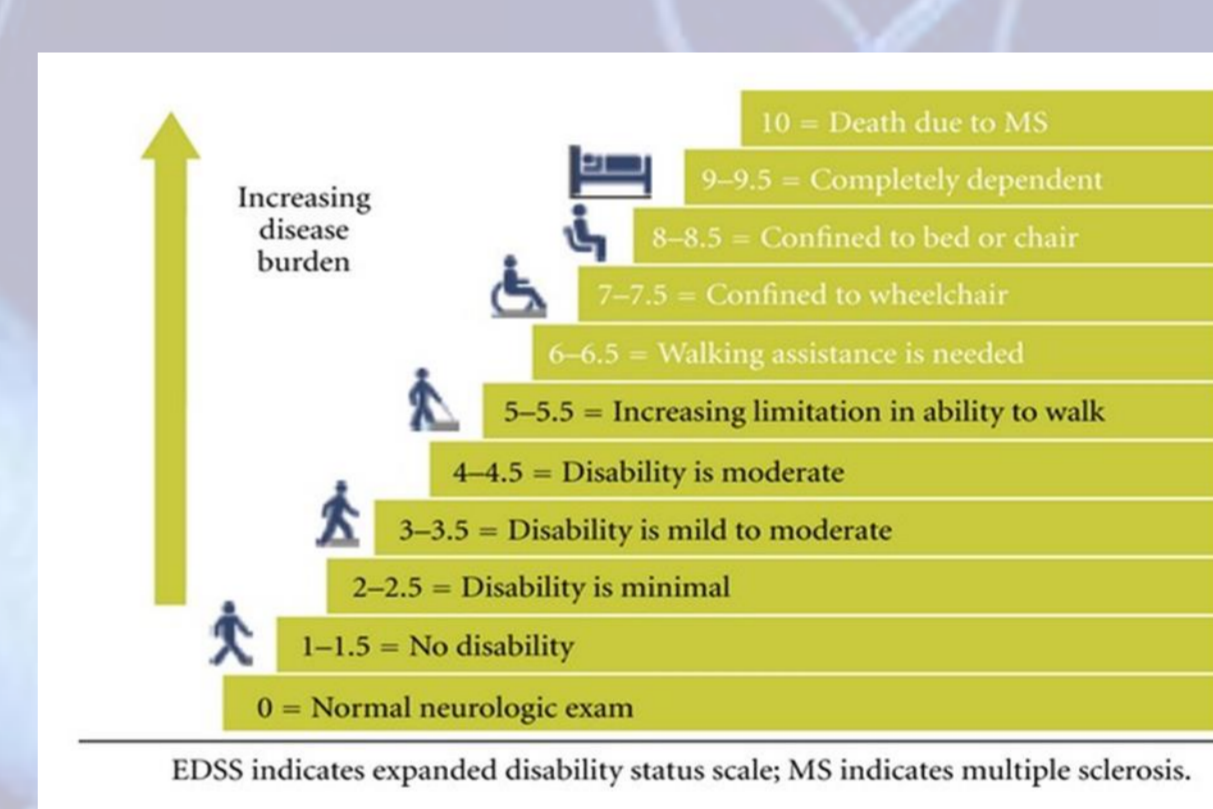
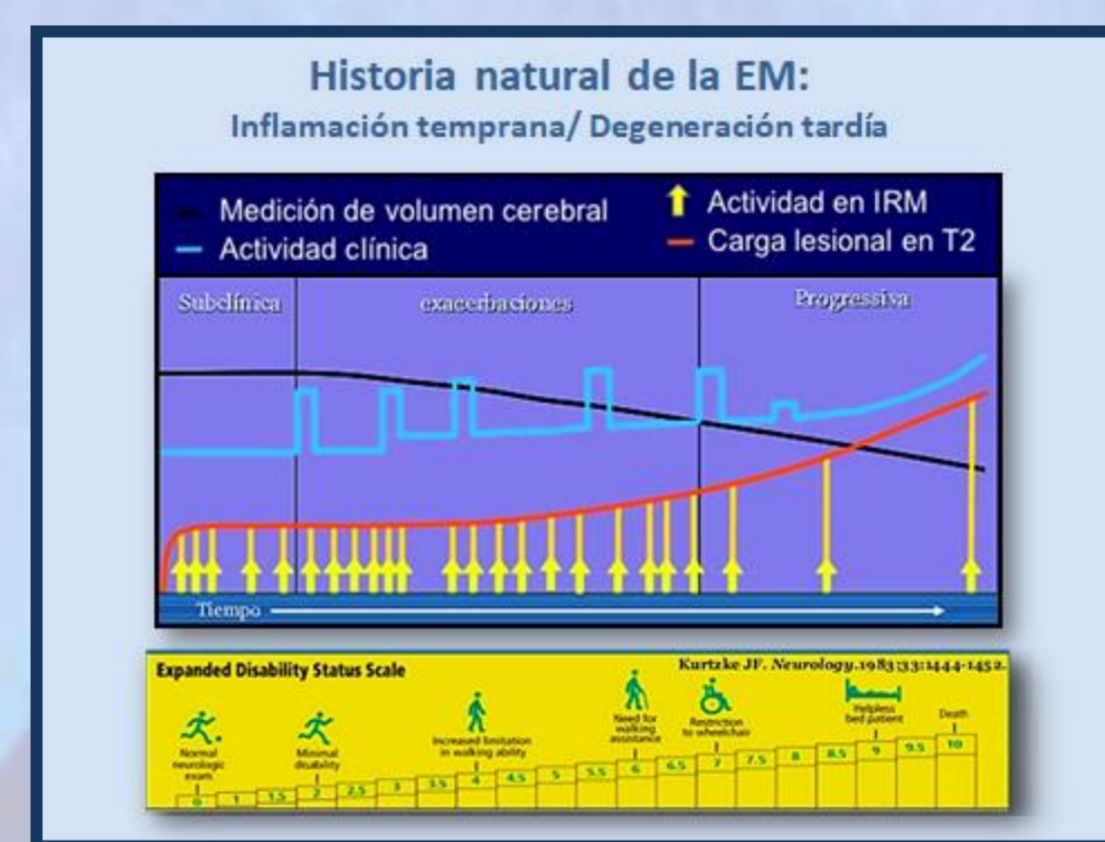
Rituximab: Es un AcMo quimérico IgG1 dirigido a CD20 sobre células del linaje de células B. Su efecto nace de la apoptosis, ADCC y CDC.

Ocrelizumab: Es un AcMo IgG1 humanizado.

Ofatumumab: Se dirige a CD20 en células del linaje de linfocitos B. Es un AcMo IgG1 completamente humano.

5. CASOS CLÍNICOS

*Este es un trabajo de revisión bibliográfica. Los pacientes aquí referidos son sólo una ejemplificación de lo relatado anteriormente en el trabajo. Agradecimiento al Servicio de Neurología y a la Dra. Téllez por colaborar en el acceso a los datos clínicos.



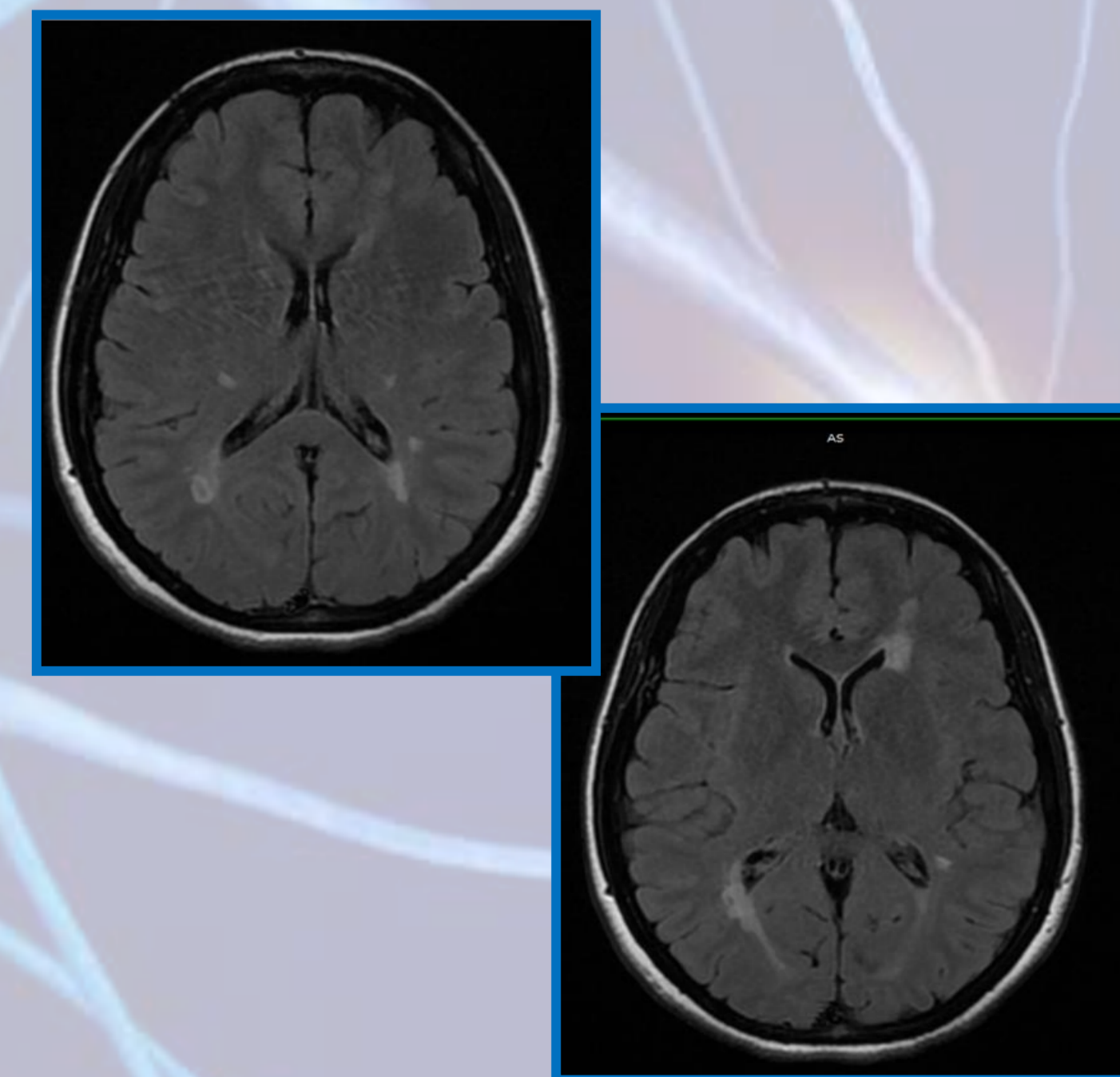
5.1. Paciente 1:

Paciente mujer de 39 años. Su enfermedad neurológica se inició en 1994 . Investigamos en ambos pacientes la realización de HLA y BOC. El HLA no ha sido determinado porque no se considera un criterio diagnóstico y se realiza más en grupos de investigación. Respecto a las BOC, no se ha podido localizar este resultado en la historia clínica de ambos pacientes debido a su antigüedad.

Evolución de su enfermedad, progresión de discapacidad (EDSS) y sucesivos tratamientos:

- Brotes de 1994, 1996, 2000, 2002, 2003, 2004.
- En 2004 empieza tratamiento con interferón beta.
- Brotes en 2006 y 2007, donde se complementa su tratamiento con prednisona.
- A partir de 2007 la paciente comienza una clara progresión con menor cantidad de brotes y sin retorno a la situación basal.
- En 2008 empieza tratamiento con Natalizumab, EDSS=4.
- En 2011 cesa tratamiento con Natalizumab, EDSS=6.
- En 2012 la paciente inicia por decisión propia tratamiento con hormona de crecimiento en una fundación privada en Santiago de Compostela. Se presume que abandonó este tratamiento en 2013. En 2013 decide pedir una segunda opinión en Málaga, donde actualmente recibe tratamiento con Rituximab.
- Desde 2013 hasta la actualidad, tratamiento con Rituximab , EDSS=6,5-7.

RM del año 2016 en secuencia T2 Flair:



5.2. Paciente 2:

Paciente varón de 46 años. Su enfermedad neurológica se inició en 1997.

Evolución de su enfermedad, progresión de discapacidad (EDSS) y sucesivos tratamientos:

- Desde inicio de la enfermedad en 1997, el paciente sufrió un brote por año.
- En 2008 inicia tratamiento con interferón beta, EDSS=5.
- En 2009 padece un brote troncoencefálico que obliga a tratarlo con plasmaféresis. A finales de ese año se decide comenzar tratamiento con Natalizumab. EDSS=6-6,5.
- En 2011 sigue con Natalizumab, EDSS=6,5.
- En 2012 sigue con Natalizumab, EDSS=5-5,5.
- En 2013, y hasta el día de hoy, continua con Natalizumab. EDSS=4,5.

RM del año 2009 en secuencia Flair LongTR:

