

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UN DESAFÍO PARA LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

La enfermedad de las mil caras

35 o 40 años de edad, todo va bien, vida normal, ningún antecedente de enfermedades graves. Siempre sana, siempre sano. Un día despiertas con sensación de hormigueo en las manos, o no ves muy bien, en algunos casos incluso no puedes caminar. ¿Qué pasa? ¿una neuritis?¹ ¿pasajera? La mayoría de los pacientes que sufren de **Esclerosis Múltiple** pueden contar una historia similar acerca de cómo comenzó su enfermedad. Esta diversidad de síntomas hace que esta patología degenerativa sea muy difícil de diagnosticar, pues de hecho se puede manifestar de muy diversas maneras, desde problemas de incontinencia urinaria hasta ceguera temporal. No por nada le llaman la enfermedad de las mil caras. Entre los síntomas más comunes se cuentan la pérdida del equilibrio y precisión de los movimientos, pérdida de fuerza muscular, alteraciones sensoriales como sensación de hormigueo o hipersensibilidad al frío y al calor, alteraciones respiratorias, fatiga, problemas a la vista e hiperalgesia², entre otros.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa de origen autoinmune que afecta exclusivamente al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Se estima que existen más de 2.500.000 de pacientes a nivel global, siendo la segunda causa de discapacidad en los adultos jóvenes (en general se diagnostica entre los 25 y 45 años). Países como Noruega, Dinamarca, Escocia, Canadá y Francia exhiben los mayores índices de prevalencia con hasta 170-200 pacientes por cada 100 mil habitantes, en contraste, por ejemplo, con países sudafricanos, donde se informan entre 0 y 5 pacientes por cada 100 mil habitantes. ¿El escenario en Chile? Aunque no existen estudios sistemáticos que permitan estimar la prevalencia de esta enfermedad en territorio nacional, los números extrapolados a partir de los datos de la región y de otros medios independientes sugieren una población de alrededor de 3000 pacientes. Estudios recientes alertan sobre el aumento de casos en Chile, indicando que en la última década el diagnóstico de esta enfermedad en nuestro territorio se ha duplicado³.

Además del complejo escenario que genera la gran diversidad de síntomas, la enfermedad puede manifestarse con distintos patrones de ataques (o brotes) y formas de progresión. La principal forma de Esclerosis Múltiple (E.M.), que representa cerca de un 85% de

los casos, se denomina E.M. *recurrente remitente* (E.M.R.R.) y se caracteriza por la aparición de brotes con manifestación clínica (“recurrencias”) seguidos de procesos de aparente remisión de la enfermedad donde los síntomas ‘retroceden’ (“remiten”). Con el tiempo, la progresión de la E.M.R.R. muestra un aumento de la intensidad de los brotes y una reducción de los periodos de remisión. Otra característica de esta forma de la enfermedad es que es tres veces más común en las mujeres que en los hombres, y aunque no se sabe con certeza la razón de esta mayor propensión en la población femenina, algunos estudios apuntan a diferencias entre el sistema inmunológico de hombres y mujeres. Una segunda forma principal de E.M. es la *progresiva primaria* (E.M.P.P.). Esta forma de E.M. suele ser más agresiva, no presenta recurrencias (‘aparición’ de síntomas) ni periodos de remisión, se caracteriza por el deterioro constante del paciente en el tiempo sin momentos de aparente mejora. La presentan hombres y mujeres en proporciones equivalentes y da cuenta de casi el 15% restante de los pacientes con la enfermedad. Digo *casi* el 15% restante porque existen dos tipos de E.M. mucho menos comunes en la población, la E.M. *progresiva secundaria* (E.M.P.S.), además de una tercera forma de Esclerosis Múltiple Infantil.

Origen autoinmune, progresión neurodegenerativa

El origen de esta enfermedad se encuentra en la pérdida de una estructura del sistema nervioso llamada **mielina**. Esta estructura es una membrana especializada que recubre los axones de las neuronas permitiendo que el impulso nervioso se transmita rápidamente, cuestión esencial para la coordinación de las distintas áreas del cerebro y el sistema nervioso en general. Además, provee soporte metabólico a las neuronas. La Esclerosis Múltiple se gatilla como consecuencia de la pérdida de la mielina (**‘desmielinización’**) debido a que las células T y B del sistema inmune del organismo comienzan a atacarla, destruyéndola. Este escenario está acompañado de un cuadro inflamatorio localizado que induce aún más daño estructural. Sin mielina, las neuronas comienzan primero a perder su capacidad normal de comunicación (la transmisión nerviosa se vuelve más lenta y descoordinada) para luego comenzar a degenerar y finalmente morir.

¿Cuál es el evento que gatilla este ataque autoinmune? Lamentablemente, aunque existen varios candidatos, no es un tema zanjado y actualmente se realiza activa investigación al respecto. Hoy sabemos que un factor de importancia es la falta de exposición a la luz – principal fuente de vitamina D- lo que se refleja en la mayor incidencia en aquellos países con ciclos de luz cortos. También se correlaciona la presencia de esta enfermedad con la infección del virus *Epstein barr*. Aunque solo algunas de las personas infectadas por este virus desarrollan la E.M., virtualmente todos los pacientes con la enfermedad han sido infectados por éste. En menor medida, se asocia a la expresión de ciertos factores genéticos o al consumo de tabaco, lo cierto es que, así como presenta múltiples caras, esta enfermedad parece tener múltiples orígenes.

Tratamiento

Actualmente existen más de 12 medicamentos aprobados para el tratamiento de pacientes con E.M. (en particular para su forma recurrente -remitente), muchos de estos reducen el cuadro neuroinflamatorio característico de la enfermedad (como los interferones y glucocorticoides), mientras otros como el *alemtuzumab* o el *fingolimod* previenen el ataque de las células B y T contra la mielina. En todos los casos los tratamientos son preventivos y/o paliativos, y por lo tanto la recomendación es comenzar con el tratamiento lo antes posible una vez diagnosticada la enfermedad. Al respecto, parte de la comunidad médica clama por terapias más efectivas, que detengan la progresión de la enfermedad o induzcan la recuperación de los pacientes. Si bien los medicamentos actuales ralentizan la progresión y detienen los síntomas, se estima que al cabo de aproximadamente 10 años de tratamiento el estado de los pacientes alcanza el de aquellos no tratados. Es decir, los tratamientos actuales son capaces de reducir el avance del deterioro, incrementando sin duda la calidad de vida de los pacientes, pero no son capaces de detener o revertir la enfermedad.

Investigación básica y traslacional

Por esta razón se hace importante desarrollar investigación básica y traslacional⁴ en torno a la Esclerosis Múltiple. Actualmente esta se desarrolla en dos grandes líneas: entender el origen para detenerlo a tiempo y entender los mecanismos de progresión de la enfermedad para desarrollar terapias. Estas últimas en general apuntan a detener el avance del deterioro o a

estrategias regenerativas, esto es, a inducir la regeneración de mielina antes de que sea demasiado tarde.

Pero ¿qué ocurre en el sistema nervioso del paciente después de la pérdida de mielina? El cuerpo se defiende y existe una respuesta de reparación espontánea. Un evento temprano en este proceso es la masiva invasión de células **gliales** al área desmielinizada. Estas células no neuronales son parte fundamental del sistema nervioso, siendo tan abundantes como las neuronas y ejerciendo muy diversas funciones. Existen distintos tipos siendo los principales los **astrocitos, microglías y oligodendrocitos**. Estos últimos son los encargados de la **formación de mielina** en el sistema nervioso central (quienes son atacados por el sistema inmunológico en las etapas iniciales de la Esclerosis Múltiple). Una vez en la zona lesionada, astrocitos y microglías limitan el área dañada y comienzan a secretar factores anti- y pro-inflamatorios. A su vez los nuevos oligodendrocitos maduran y comienzan a sintetizar nueva mielina. Lamentablemente este proceso de reparación no llega a término, o si llega, la nueva mielina no tiene la misma 'calidad' que la original y por lo tanto el paciente no logra revertir su condición. De esta manera, urgen tratamientos que induzcan la regeneración y eventual reversión de la patología.

Al respecto, se han generado importantes avances en esta última década. Uno de los tratamientos mas prometedores es el uso de células madre (células con capacidad para madurar y convertirse en cualquier tipo celular, se les llama *totipotenciales*). Aunque el uso de estas células aún se encuentra en etapas de ensayo clínico, se han observado resultados positivos. La idea detrás de este tratamiento es inyectar células madre en las zonas lesionadas desmielinizadas e inducir su maduración ('diferenciación') hacia **oligodendrocitos**. Estos nuevos oligodendrocitos podrían sintetizar nueva mielina y reparar las áreas dañadas. Algunos investigadores proponen incluso inducir la maduración de estas células madre en neuronas y así reemplazar aquellas que han degenerado. En un reciente ensayo clínico donde se inyectaron células madre en la médula espinal de 20 pacientes con E.M., se observó una mejoría de los síntomas en el 75% de ellos, en particular la recuperación de fuerza muscular. Así, aunque el uso de estas células *totipotenciales* está todavía bajo investigación, es una posibilidad cada vez más cierta y esperanzadora.

La investigación traslacional basada en modelos animales de Esclerosis Múltiple también ha arrojado resultados prometedores. El *fumarato de clemastina*, un antihistamínico convencional usado para el tratamiento de alergias, ha mostrado muy buenos resultados en la recuperación de oligodendrocitos y formación de mielina en roedores. Con estos resultados, investigadores de Estados Unidos recientemente probaron el uso de esta droga en pacientes con E.M. que presentaban **neuropatía óptica crónica** (desmielinización e inflamación del nervio óptico). Después de 6 meses de tratamiento con fumarato, los pacientes recuperaron alrededor de un 25% de la velocidad de conducción del nervio óptico junto a una mejora en la función visual. Estos resultados impactaron fuertemente a la comunidad médica y científica pues se trataría de la primera droga con potencial *regenerativo* para el tratamiento de esta enfermedad. Se necesitan muchos ensayos clínicos y estudios longitudinales⁵ para poder determinar y definitivamente recomendar el uso de esta droga, así que, nuevamente, quedamos a la espera.

En nuestro laboratorio de investigación utilizamos un modelo murino de Esclerosis Múltiple en donde estudiamos los mecanismos celulares detrás de la pérdida y reparación de mielina. Nuestro objetivo es intervenir en dichos mecanismos para proponer posibles vías de tratamientos regenerativos. Recientemente hemos demostrado que al aumentar la actividad eléctrica de las neuronas que han perdido la mielina, ésta se recupera mejor y recobra sus propiedades originales de conducción, lo que predice una recuperación en la comunicación de las áreas cerebrales afectadas. Aunque estos datos provienen de un modelo animal, tratamientos clínicos donde se ha utilizado ‘estimulación cerebral profunda’ o ‘estimulación cortical’⁶ en pacientes con Esclerosis Múltiple muestran mejorías en ciertos síntomas como temblor e incontinencia urinaria. Estos resultados sugieren otra posibilidad para el tratamiento de esta compleja patología.

Desafíos futuros

En una enfermedad tan compleja como la Esclerosis Múltiple los tratamientos aún son escasos e incompletos, es imperativo desarrollar terapias regenerativas que reviertan la progresión y mejoren la calidad de vida del paciente de manera estable en el tiempo. Ese es el desafío de nuestra área de investigación, que se enfoca en esa parte del problema. Para terminar,

me gustaría resaltar la importancia de '*salir con la investigación a la calle*'. Entender la enfermedad que uno estudia encerrado en su laboratorio implica también conocer a sus pacientes, sus necesidades y su forma de vida. Es la única manera de comprender a cabalidad *de que estamos hablando* y de motivarse a avanzar en la investigación más allá de 'publicar el artículo', 'hacer carrera', o 'entender el mecanismo'... se trata de nuestra obligación con la sociedad que -entre otras cosas- nos financia.

Se trata de aportar.

Dr. Fernando C. Ortiz, PhD

Mechanisms of Myelin Formation and Repair Laboratory
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Chile
<http://myelin-lab.cl>

1-inflamación de un nervio

2-aumento de la sensibilidad al dolor

3- no necesariamente significa que aumentó la incidencia de la enfermedad, puede ser que hayan mejorado los métodos para su diagnóstico (ej. incorporación de nuevas tecnologías)

4- entendiendo la investigación básica como aquella enfocada en entender los fundamentos de un fenómeno sin una aplicación práctica inmediata, mientras la investigación traslacional crea un vínculo entre la ciencia básica y la clínica, con el objetivo de resolver problemas asociados a patologías específicas.

5-un estudio longitudinal es aquel que mide el mismo grupo de variables en los mismos individuos por un periodo de tiempo determinado. En los ensayos clínicos este periodo tiene un promedio 10 años.

6-la estimulación cerebral profunda es una técnica medica ampliamente utilizada en pacientes con enfermedad de Parkinson y se basa en la implantación de electrodos en núcleos cerebrales profundos y su control eléctrico con un generador de pulsos equivalente a un marcapasos. La estimulación cortical es su símil, pero con los electrodos localizados en la superficie del cerebro.

Bibliografía

-*Nature: Outlook on Multiple Sclerosis* (vol 484, 2012)

-*Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines*. Franklin RJM, Ffrench-Constant C. *Nat Rev Neurosci*. 2017, 18:753-769

-*Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis*. Violaine K. Harrisa, James Starka, Tamara Vyshkinaa, et al. *EbioMedicine (Lancet)* 2018. 29: 23–30

- *Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial*. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA et al. *Lancet*. 2017 390:2481-2489.

- *Neuronal activity in vivo enhances functional myelin repair*. Ortiz FC, Habermacher C, Graciarena M et al. 2019. *JCI Insight*. 9: e123434.