



Comunicado Dr. Izquierdo: con motivo del Día Mundial de la E.M., el Dr.

Guillermo Izquierdo Ayuso, Presidente de la Sociedad Andaluza de Neurología, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla y Jefe de la Unidad de EM de dicho Hospital, nos hace llegar la siguiente nota:

### **GENETICA Y CELULAS MADRE EN ESCLEROSIS MULTIPLE**

La EM es una enfermedad inflamatoria e inmunológica del SNC que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca en los primeros estadios, pero en la que tras un periodo variable con brotes y regresión parcial de las lesiones y de los defectos neurológicos, va a producirse una degeneración axonal progresiva que va a ser la causa de una discapacidad progresiva, llevando a algunos pacientes a una importante invalidez y en muchos casos a la postración en silla de ruedas o incluso al encamamiento definitivo sin posibilidades de recuperación.

Dos líneas de investigación sobresalen entre otras y vamos a comentarlas, ya que los primeros resultados para el conocimiento de la enfermedad y su posible tratamiento son altamente esperanzadores.

### **ESTUDIOS GENETICOS EN EM (GWS)**

La prevalencia de EM en individuos de raza blanca que habitan las regiones templadas es de 1/1000, y el 20% de los afectados tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Diferentes estudios de agregación familiar han confirmado y cuantificado el aumento del riesgo a padecer la enfermedad en parientes de individuos afectados. Este estudio, entre otros, ponen de manifiesto la influencia de los factores genéticos en la etiología de la enfermedad.

El riesgo de padecer la enfermedad aumenta con la proximidad genética de forma clara, a 1 de cada 500 en las formas familiares, 1 de cada 25 si es un hermano y uno de cada 3 si se trata de gemelos monocigóticos. Por el contrario, el riesgo para hermanos adoptados de padecer la EM, es el mismo que el de la población general.

El hecho de que existan pacientes que padecen la enfermedad pero no presentan síntomas, ha dificultado la valoración real de la carga genética en la transmisión de la enfermedad o su susceptibilidad.

Los primeros esfuerzos en identificar factores genéticos de susceptibilidad a EM establecieron la asociación de esta patología a los genes del complejo mayor de susceptibilidad HLA-A3 (Naito et al. 1972), -B7 (Jersild et al. 1972) y -DR7. Actualmente estos genes son conocidos como HLA-A3, -A7 y LD-7a respectivamente estando todos en desequilibrio de unión dentro del complejo mayor de histocompatibilidad. Estudios más detallados en esta región han identificado el alelo HLA-DRB1\*1501 como causativo de la asociación observada.

El modesto riesgo de padecer la enfermedad que confiere este alelo hace suponer la existencia de otros factores genéticos adicionales de susceptibilidad a EM. El modo de herencia en las enfermedades complejas como la EM, si existe, no es apreciable y además, se espera que desde un

punto de vista genético sea un subconjunto de alelos (de baja penetrancia) combinados entre sí (epistasis) y/o con factores medioambientales (interacciones gen - medio ambiente) los que confieran el riesgo a padecer la patología (modelo multifactorial o complejo).

La hipótesis de enfermedades comunes / variantes genéticas comunes, establece que los factores genéticos involucrados en las patologías complejas (como es el caso de la esclerosis múltiple) deben tener una frecuencia poblacional elevada y una penetrancia baja. La extensión de esta hipótesis, efectuada por Becker (2004), indica además, que estos factores de susceptibilidad genéticos pueden ser inespecíficos. Es decir, pueden existir rutas moleculares en enfermedades clínica o patológicamente relacionadas.

El proyecto que se está realizando en varios centros por diversos grupos de investigadores trata de demostrar ambas hipótesis aplicando metodologías de rastreo completo del genoma a fenotipos de EM y técnicas estadísticas novedosas (HFCC) que permitirán elucidar el componente epistático de los factores genéticos en estudio y su relación con el fenotipo en estudio. De esta manera aislaremos biomarcadores predictivos comunes para estas enfermedades y un conjunto de rutas metabólicas susceptibles de intervención terapéutica y profiláctica.

Estos estudios permitirán además de profundizar sobre la posible causa de la enfermedad, buscar marcadores genéticos que puedan predecir la evolución de la enfermedad, el pronóstico o incluso la respuesta al tratamiento.

### **CELULAS MADRE MESENQUIMALES**

La respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en la EM RR es incompleta ya que solo responde un 30% de los pacientes tratados y de forma parcial. La utilización de inmuno-supresores, como el natalizumab o la mitoxantrona, puede aumentar la eficacia de la terapéutica, pero un grupo de pacientes evoluciona desfavorablemente a pesar de todo y el aumento de la discapacidad en pocos años va a llevar a los pacientes a la silla de ruedas y posteriormente a la postración completa con encajamiento crónico, añadiéndose graves problemas cognitivos y complicaciones sistémicas, secundarias a los defectos de movilidad, alteraciones sensitivas, inestabilidad, trastornos del control esfinteriano e infecciones intercurrentes.

En un grupo importante de pacientes con EM, de al menos el 10%, la progresión de la discapacidad y a pesar de la utilización de todos los recursos previos, nos hace presagiar esta situación irreversible, cuando la discapacidad ha superado la EDSS de 5.5. A partir de ese momento cualquier terapéutica va a requerir un efecto que no sea puramente antiinflamatorio, y que pudiera recuperar lesiones completamente desmielinizadas con gran componente axonal.

Las células madre se definen como células proliferativas con capacidad de autoreproducirse, dando lugar a células hijas genéticamente idénticas, y además tienen capacidad, pero a la vez son capaces de producir progresivamente en su progenie, una restricción progresiva en su linaje, con capacidad de producir células especializadas. Las células madre más representativas y por ende conocidas, son las células madre embrionarias (CME), que derivan de la masa interna embrionaria.

Las fuentes de células madre que se están estudiando para utilizar en enfermedades neurodegenerativas incluyen las células pluripotenciales, como las células madre embrionarias (CME), derivadas por las crestas de las gonadas fetales, pero también de forma más restringida de otras fuentes de células madre neurales fetales o del SNC de adultos. También se han utilizado células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea de la sangre o del cordón umbilical y líquido amniótico.

En el cerebro se han encontrado células multipotentes, precursores de células neurales con características de células madre somática, con capacidad de regenerar neuronas, astroglia y oligodendroglia . En el cerebro adulto es frecuente encontrar células progenitoras de oligodendrocitos . En las fases iniciales de la enfermedad es frecuente encontrar remielinización espontánea en las placas crónicas de EM.

La investigación terapéutica en la EM se centra hoy en día en buscar, además de un mejor control de la fase inflamatoria, en abrir nuevos campos de tratamiento, y entre estos los de estimular la remielinización a partir de los progenitores de oligodendrocitos que pueden ser los existentes, pero que en los casos más evolucionados requieren la implantación de progenitores de oligodendrocitos exógenos y que han demostrado ser de utilidad en estudios realizados en animales de experimentación, utilizando células madre embrionarias o derivadas de adulto humano.

Las claves del tratamiento con células madre se pueden resumir en los siguientes puntos :

1.-Las terapias basadas en células madre neurales o precursores de células neurales pueden limitar el daño neural promoviendo directa o indirectamente neuroprotección vía inmunomodulación o vía remielinización.

2.-Los precursores de células gliales, inyectados por vía intravenosa o intratecal pueden contribuir a la remielinización cuando se sitúan en áreas de desmielinización.

3.-Los precursores de células neurales, inyectados por vía intratecal pueden tener un efecto periférico inmunomodulador.

4.-En este momento se debe ya considerar la posibilidad de realizar ensayos clínicos con células madre o precursores de células neurales para tratar a pacientes con formas secundariamente progresivas de la EM, que no hayan respondido al tratamiento con inmunomoduladores convencionales.

5.-Todos los ensayos clínicos deben ser registrados y sometidos a los comités éticos y de investigación.

6.-Se debe evitar que los pacientes acudan a clínicas que no reúnan las condiciones científicas necesarias.

Existen problemas claves, que pueden poner en peligro el éxito la implantación de células precursoras de oligodendrocitos, por una parte que el ambiente inflamatorio puede destruir o inhibir la maduración de las células precursoras de oligodendrocitos. También es posible que sea necesario utilizar inmunosupresores y antiinflamatorios. Por otra parte la localización multifocal de las lesiones en la EM hace que sea necesario plantear una implantación también múltiple en la EM, pero según estudios recientes en modelos animales las células madre, inyectadas por vía sistémica migran a las lesiones inflamatorias desmielinizantes, convirtiéndose algunas de ellas en precursores de oligodendrocitos y remielinizando axones . La mayoría de las células sin embargo permanecen indiferenciadas y actúan como supresoras de mecanismos inflamatorios .

Ha llegado el tiempo que sin descuidar la investigación básica, se comience a aplicar los datos obtenidos a la investigación clínica y por tanto a los pacientes de EM. No debemos olvidar que una vez asegurada la seguridad de estos tratamientos estamos obligados a intentar paliar los efectos que la EM ha producido en estos pacientes y estos enfermos no tienen un tiempo indefinido de espera, sino que lo tienen más bien muy limitado.

## BIBLIOGRAFIA

- .-Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31.
- .-Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):533-41.
- .-Willer CJ, Dymment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:12877-12882.
- .-Ebers GC. Genetics and multiple sclerosis: an overview. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S12-4.
- .-Barakat Shrem O, Fernández Pérez MJ, Benavente Fernández A, García Moreno JM, Ruiz Peña JL, Fajardo Galvez J, Izquierdo G. The use of magnetic resonance imaging in the study of asymptomatic familial multiple sclerosis patients]. *Rev Neurol*. 2003 37(9):811-4
- .-Oksenberg JR, Barcellos LF, Cree BA, Baranzini SE, Bugawan TL, Khan O, Lincoln RR, Swerdlin A, Mignot E, Lin L, Goodin D, Erlich HA, Schmidt S, Thomson G, Reich DE, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL. Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):160-7
- .-Izquierdo G. Preventive treatment of multiple sclerosis. Rules for treatment with immunomodulators. *Rev Neurol*. 2002 35:1094-1099
- .- Papaioannou VE, Mc Burney MW, Gardner RL, Evans MJ. Fate of teratocarcinoma cells injected into early Mouse embryos. *Nature* 1975; 258:70-73.
- .- Lensch MW, Daheron L, Schlaeger TM. Pluripotent stem cells and their niches. *Stem Cell Rev* 2006; 2:185-202.
- .- Conti L, Cataudella T, Cattaneo E. Neural stem cells: a pharmacological tool for brain diseases?. *Pharmacol Res* 2003; 47:289-297.
- .- Nern C, Momma S. The realized niche of adult neural stem cells. *Stem Cell Rev* 2006; 2:233-240.
- .- Krabbe C, Zimmer J, Meyer M. Neural trans-differentiation of mesenchymal stem cells—a critical review. *AOMIS* 2005; 113:831-844.
- .- Weiss ML, Troyer DL. Stem cells in the umbilical cord. *Stem Cell Rev* 2006; 2:155-162.
- .- Tsai MS, Hwang SM, Tsai YL, et al. Clonal amniotic fluid-derived stem cells express characteristics of both mesenchymal and neural stem cells. *Biol Reprod* 2006; 74:545-551.
- .-Clark D, Frisen J. Differentiation of adult stem cells. *Curr Op Gen Dev.*, 2001, 11:575-580
- .- Windrem, M. S. et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain. *Nature Med*. 2004, 10:93-97
- .- Nistor, G. I., Totoiu, M. O., Haque, N., Carpenter, M. K. & Keirstead, H. S. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* 2005, 49, 385-396.

.- Windrem, M. S. et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain. *Nature Med.* 2004, 10, 93-97 (2004).

.- Martino G et al. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:247-255

.- Pluchino, S. et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003, 422:688-694

.- Pluchino, S. et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature* 2005, 436:266-271