

Diseñada una inmunoterapia capaz de revertir la esclerosis múltiple avanzada en ratones

Una única inyección basta para que los animales con parálisis recuperen su movilidad y no experimenten ningún síntoma clínico asociado a la enfermedad.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que padecen cerca de 47.000 españoles, en su gran mayoría mujeres. Una patología englobada en las denominadas 'enfermedades autoinmunes', en la que las células del sistema inmunitario atacan por error al propio organismo -lo que en este caso conlleva la destrucción de la capa de mielina que rodea y protege a las neuronas-. Y una enfermedad para la que no existe ningún tratamiento capaz de detenerla, menos aún de revertirla. De ahí la importancia de un estudio llevado a cabo por investigadores de la [Universidad de Florida](#) en Gainesville (EE.UU.), en la que se muestra la eficacia de una nueva inmunoterapia génica a la hora no solo de interrumpir la progresión de la esclerosis múltiple, sino de curar a largo plazo la esclerosis múltiple incluso en sus fases más avanzadas. O así sucede, cuando menos, en modelos animales -ratones.

Como explica Brad E. Hoffman, director de esta investigación publicada en la revista «[Molecular Therapy](#)», «con el uso de una plataforma de terapia génica clínicamente testada hemos sido capaces de inducir linfocitos T reguladores que actúan específicamente sobre los linfocitos autorreactivos responsables de causar la enfermedad. Por el contrario, **la mayoría de las terapias actuales para las enfermedades autoinmunes, caso de la esclerosis múltiple, se basan en la supresión del sistema inmunitario, lo que se asocia a distintas complicaciones y efectos adversos**».

Tolerancia inmunitaria

Si bien a día de hoy no se conocen bien las causas exactas por las que se desarrolla la esclerosis múltiple, parece que la enfermedad es consecuencia de la activación de linfocitos T efectores -esto es, responsables de poner en marcha la respuesta inmune- 'autorreactivos' -es decir, que reaccionan frente al propio organismo- que atacan a las proteínas de la capa de mielina, caso de la glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina (MOG). Por lo general, los linfocitos T reguladores previenen estas respuestas autoinmunes al inhibir la actividad autodestructiva de los linfocitos T efectores, lo que sugiere que la inoculación de linfocitos T reguladores puede ser muy útil como terapia frene a las enfermedades autoinmunes. De hecho, estas inyecciones de linfocitos T reguladores no solo resultan eficaces a la hora de reducir los síntomas neurológicos en modelos animales -ratones- con esclerosis múltiple, sino que **también han mostrado su eficacia y seguridad en humanos con otras patologías autoinmunes, caso de la enfermedad de Crohn o la diabetes tipo 1**. El problema es que este tipo de inmunoterapia no es ni lo suficientemente potente ni duradera.

Para solventar este problema, los autores han diseñado una inmunoterapia génica basada en la capacidad del hígado de inducir la tolerancia inmune -esto es, la ausencia de respuesta inmunitaria ante un antígeno, propio o extraño, tras un contacto previo con el propio antígeno-. Y para ello, utilizaron un virus adeno-asociado (AAV), muy similar al que ocasiona los resfriados, y lo manipularon para que, por una parte, no provocara ninguna enfermedad y, por otra, portara la proteína MOG a las células hepáticas de un modelo animal -ratones- con esclerosis múltiple.

*Nuestra inmunoterapia génica puede reestablecer la tolerancia inmunitaria, detener la enfermedad activa y revertir los síntomas clínicos***Brad Hoffman**

Los resultados mostraron que **una única inyección del AAV con el gen de la proteína MOG estimuló la protección de la capa de mielina por los linfocitos T reguladores mediante su supresión de la actividad de los linfocitos T efectores autorreactivos**. O lo que es lo mismo, indujo una tolerancia inmune efectiva.

Y esta 'nueva' tolerancia inmune, ¿qué supuso para los animales? Pues que no desarrollaran los signos clínicos de la enfermedad durante un período de siete meses. Es más; en aquellos ratones que ya mostraban síntomas neurológicos graves, caso de una parálisis de las extremidades inferiores traseras, la inyección restauró completamente la movilidad.

Como indica Brad Hoffman, «de manera tradicional, las terapias génicas con virus adeno-asociados se han centrado en el transporte de un gen que produce una proteína terapéutica. Sin embargo, nosotros hemos utilizado esta estrategia con el propósito de inducir linfocitos reguladores específicos para restaurar la tolerancia inmunitaria y revertir una enfermedad autoinmune».

Más allá de la MOG

Sin embargo, y si bien fue capaz por sí sola de reducir la sintomatología, la inmunoterapia con el AAV no fue suficiente para revertir la esclerosis múltiple en sus fases avanzadas. Así que los autores llevaron a cabo un segundo experimento: combinar 'su' inmunoterapia con un inmunosupresor denominado 'rapamicina', ya disponible en la práctica clínica. Y lo que vieron es que la combinación indujo **una remisión completa en la inmensa mayoría de los animales en las fases avanzadas de la enfermedad, restaurando su movilidad tras la parálisis y protegiéndoles del desarrollo de cualquier síntoma** hasta, cuando menos, el final del estudio -100 días después.

Entonces, esta nueva inmunoterapia, con o sin rapamicina, ¿es la clave para curar la esclerosis múltiple? Pues no. La MOG es solo una de las proteínas implicadas en la enfermedad. Tal es así que los autores ya han diseñado otros vectores virales para transportar otras proteínas de la capa de mielina. Y también están planteando evaluar su estrategia en otras enfermedades autoinmunes.

Como concluye Brad Hoffman, «nuestros resultados son muy prometedores. **Hemos demostrado que la tolerancia inmunitaria estable puede ser reestablecida, que la enfermedad activa puede ser detenida y que los síntomas clínicos pueden ser revertidos con nuestra inmunoterapia génica**, muy especialmente en las fases iniciales de la esclerosis múltiple. En consecuencia, y si bien nuestro estudio se ha llevado a cabo con ratones, los resultados sugieren que, una vez optimizada, podría ser una terapia potencial eficaz en humanos».

Fuente: abc.es