

## ¿Regeneración en esclerosis múltiple? ¡Sí se puede!

original



Shutterstock / Lightspring

El fin último de cualquier proceso inflamatorio es volver a las condiciones de equilibrio anteriores a que se desencadenara. Si el detonante del proceso inflamatorio es un daño en un tejido, el objetivo es la regeneración de lo dañado. Un proceso de cicatrización es el mejor ejemplo de lo que estoy describiendo. En la **esclerosis múltiple**, **enfermedad neurológica**, **inflamatoria**, **desmielinizante** y **neurodegenerativa**, se producen unas lesiones en el cerebro y la médula espinal fruto de la destrucción de la vaina de mielina que envuelve a los axones de las neuronas, como consecuencia de un proceso inflamatorio.

Lamentablemente, **no se conoce la causa que origina la esclerosis múltiple**, pero sí sabemos cuál es el final deseable: la regeneración de lo dañado o remielinización.

A día de hoy se ha avanzado mucho en el manejo de la esclerosis múltiple. Existen 17 moléculas diferentes para su tratamiento. Todas ellas tienen como objetivo atenuar, modular o controlar el proceso inflamatorio. Los científicos básicos (que buscamos moléculas o

estrategias en el laboratorio trabajando en modelos experimentales) y clínicos (que prueban en los pacientes lo que nosotros descubrimos) realizamos un esfuerzo notable por aumentar la lista.

Sin embargo, [hoy todavía no existe terapia efectiva alguna para favorecer la remielinización](#) en los pacientes de esclerosis múltiple. Aun así, podemos decir sin riesgo a equivocarnos que fomentar la remielinización es posible.

Pero, ¿por qué estamos tan seguros?

En primer lugar, [porque la producción de más o menos mielina ante un estímulo es un fenómeno que ya se ha demostrado en el laboratorio](#).

Así, determinados tipos de aprendizaje inducen la mayor presencia de las células que producen la mielina, los denominados oligodendrocitos, en las áreas relacionadas con el mismo. Además, exponer a los ratones a un ambiente con alta estimulación sensorial (ambiente enriquecido) hace que produzcan una mayor cantidad de oligodendrocitos capaces de formar mielina, mientras que el aislamiento social de un individuo induce una disminución del grosor de la vaina de mielina.

Gracias a la resonancia magnética se puede obtener información a través de una técnica denominada imagen del tensor de difusión (DTI) que se suele utilizar para medir cambios en la sustancia blanca, es decir, el lugar donde más mielina hay. Así, gracias a la DTI se ha visto que malabaristas, pianistas o las personas que juegan diariamente a un determinado videojuego de carreras presentan cambios en las áreas de sustancia blanca relacionadas directamente con dichas actividades tras un periodo prolongado de tiempo realizándolas. Aunque con cautela, esto podría asociarse a una mayor producción de mielina en dichas personas.

En segundo lugar, la remielinización ocurre de manera espontánea en los propios pacientes, aunque [es más fácil cuanto más jóvenes y menos tiempo llevan enfermos](#). Normalmente, la regeneración de la vaina de mielina, aunque no es completa, sí que puede ayudar a la recuperación de los síntomas asociados a un determinado brote. El extremo se observa en la esclerosis múltiple pediátrica en la que los pacientes presentan muchos brotes con elevadas tasas de recuperación de los mismos, lo que se ve reflejado en cambios típicos de recuperación en la DTI asociados a sus lesiones de la sustancia blanca.

Los pacientes en formas progresivas de esclerosis múltiple no tienen brotes, sino que su afectación aumenta paulatinamente sin recuperaciones. De manera general podemos decir que estos pacientes remielinizan peor, lo cual no significa que no lo consigan. De hecho, existe un grupo de pacientes con formas progresivas de la enfermedad que, cuando se les ha analizado su cerebro una vez fallecidos, [presentaban altas tasas de remielinización en sus lesiones](#).

## El bexaroteno no funciona

Por último, sabemos que se pueden buscar terapias que favorezcan la regeneración por la sencilla razón de que ya se han conseguido, aunque muy limitadamente.

En el último número de la revista *Lancet Neurology*, se ha descrito un ensayo clínico en fase Ila donde se probaba una molécula denominada bexaroteno como posible terapia para la remielinización en pacientes con la forma en brotes de esclerosis múltiple.

Los resultados del ensayo mostraron que no se alcanzaron los cambios necesarios medidos mediante DTI en sus lesiones de la sustancia blanca que pudiesen asociarse a una inducción de la remielinización.

Por otro lado, los efectos adversos observados en la gran mayoría de pacientes tratados fueron totalmente inaceptables, lo que induce a los propios autores del estudio a no recomendar el uso de bexaroteno para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Una vez más, un ejemplo del gran salto que existe entre la obtención de resultados muy

prometedores con los modelos experimentales, que abren la puerta a su posible uso clínico, pero que fallan en el salto al paciente debido a su peligrosidad o baja o nula eficacia en los seres humanos.

## Nuevas oportunidades de investigación

Sin embargo, en este mismo estudio se describe que el bexaroteno produjo una pequeña inducción de remielinización en la sustancia gris (donde residen la mayor parte de los cuerpos de las neuronas, pero donde también hay mielina), en áreas que no se miran habitualmente en este tipo de estudios, como la corteza cerebral, la sustancia gris profunda y el tronco del encéfalo.

Además, se vio una mejora en la conducción nerviosa a lo largo del nervio óptico, analizando lo que se conoce como potenciales evocados visuales. Con esta técnica se puede medir lo que tarda en llegar de la retina al cerebro la señal nerviosa inducida por un estímulo visual, lo que se denomina latencia. Si la latencia se reduce respecto a la que existía antes de comenzar con el tratamiento, se asocia a una mejoría de la cantidad y calidad de la mielina en el nervio óptico y, muy posiblemente, a un incremento de la remielinización.

Entonces, ¿el estudio de *Lancet Neurology* es una buena o una mala noticia?

Para las personas con esclerosis múltiple podría ser claramente una mala noticia: siguen sin tener una molécula que favorezca la remielinización. Pero los que trabajamos en ciencia no hablamos en esos términos. Un resultado que va en contra de tu hipótesis de partida no es un mal resultado. Es una manera de aprender y de mejorar para el futuro. Este caso es un claro ejemplo.

Si bien bexaroteno como tal no llegará nunca a la farmacia para tratar la esclerosis múltiple, sí que nos ha demostrado que se puede potenciar farmacológicamente la remielinización en los pacientes. Los resultados de este estudio nos muestran la importancia de añadir otros lugares donde medir la remielinización (la sustancia gris) y ratifica la importancia de los potenciales evocados visuales para ensayos clínicos relacionados con la regeneración de la mielina en aquellos pacientes que tengan afectado el nervio óptico al inicio del estudio.

Por otro lado, si el bexaroteno ejerce un poder remielinizador, aunque sea pequeño, habrá que trabajar en alguna modificación de esta molécula, o en moléculas similares, que permita favorecer todavía más la remielinización evitando los efectos adversos.

Por tanto, para los que vemos siempre el vaso medio lleno porque sabemos que invirtiendo en ciencia se puede mejorar la calidad de vida de las personas, la respuesta a si se podrá algún día conseguir fármacos o terapias que potencien la remielinización en esclerosis múltiple es simple y llanamente: sí se puede. A las pruebas me remito.

*Diego Clemente recibe fondos competitivos para su investigación del Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Ciencia e Innovación de España, Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha, Fundación ARSEP, Fundación Merck Salud y Fundación Esclerosis Múltiple España.*

