



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Esclerosis múltiple y modelos animales: una mirada hacia el futuro



Multiple sclerosis and animal models: a look towards the future

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida, probablemente autoinmune, que se caracteriza por la conjunción de tres procesos anatomopatológicos: inflamación, desmielinización y neurodegeneración. Estos tres procesos se encuentran presentes, en diferentes proporciones, en todas las formas clínicas de EM. En su forma más frecuente, esclerosis múltiple en recaídas y remisiones (EMRR), predomina la inflamación por sobre la neurodegeneración. Por el contrario, las formas progresivas se caracterizan por el predominio de procesos neurodegenerativos por sobre los inflamatorios, lo que se refleja en la gran discapacidad irreversible de los pacientes con estas formas clínicas.

Tradicionalmente la EM era considerada una enfermedad exclusiva de la sustancia blanca. Sin embargo, se han descrito lesiones desmielinizantes focales, asociadas a gran neurodegeneración en la corteza cerebral, fundamentalmente de pacientes con formas progresivas. La presencia de estas lesiones muestran una gran correlación con el desarrollo de deterioro cognitivo y discapacidad física^{1,2}.

Además, se describió hace pocos años la presencia de inflamación meníngea asociada a las lesiones corticales, que podría ser responsable de perpetuar el daño cortical, si bien se desconoce con exactitud la interacción meninges-corteza³.

En los últimos años hemos sido testigos del gran avance respecto a tratamiento farmacológico en EMRR. En este contexto, los modelos animales de EM han permitido el estudio de los mecanismos involucrados en el daño tisular agudo en la EM y contribuido al desarrollo de terapias farmacológicas. Es por ello que hoy contamos con un importante arsenal terapéutico, que permite dirigir un tratamiento basándonos en la individualización del paciente, y adoptando diferentes estrategias de tratamiento, como el escalamiento y la inducción. Este progreso observado en los últimos años en cuanto al tratamiento de los pacientes con EMRR se debe, en gran parte, a que existen diversos modelos animales que representan las carac-

terísticas de esta forma clínica, que permitieron la creación de nuevos tratamientos. Todos estos modelos, algunos focales y otros sistémicos, reflejan distintos aspectos de la fisiopatología de la EMRR, por ejemplo: el modelo de Encefalomielitis Experimental Autoinmune (EAE) aportando claridad en los que respecta a mecanismos de respuesta inmune centrales y periféricos involucrados; los modelos de lisolecitina, cuprizona y bromuro de etidio abordando los procesos de mielinización-desmielinización y la patología oligodendrocítica inducida por tóxicos; el modelo del Virus Theiler, reflejando daño axonal y desmielinización inflamatoria⁴.

El hecho de que aún no contemos con el mismo arsenal terapéutico para las formas progresivas de EM se debe, en parte, a que se desconoce la fisiopatología de estas formas clínicas. En el año 2012, la *International Collaborative on Progressive Multiple Sclerosis Alliance* planteó aspectos prioritarios claves para futuras investigaciones en EM progresiva, entre ellos, la urgente necesidad de creación de modelos animales que reflejen las características anatomopatológicas y clínicas de las formas progresivas, fundamentalmente la cronicidad del proceso, aspecto muy difícil de reproducir en los modelos, la neurodegeneración, la participación de la inmunidad innata y la inflamación meníngea, predominantes en estas formas clínicas⁵.

Dado que, probablemente, los mecanismos fisiopatológicos cambiarían a lo largo del curso de la enfermedad, el tratamiento para las distintas fases de la enfermedad se debería adecuar a estos cambios. Por lo tanto, el desarrollo de terapias originales requiere la caracterización en forma exhaustiva de estos mecanismos y su relación con las características clínicas de la enfermedad.

Un aspecto relevante de las formas progresivas que está siendo recientemente abordado en modelos animales es la afección cortical focal, asociada a inflamación meníngea, que, como ya se mencionó, ha mostrado correlación con la presen-

cia de deterioro cognitivo y discapacidad física. Han surgido los primeros modelos de inyecciones focales corticales, para abordar los distintos aspectos, tanto anatomopatológicos, como clínicos; aunque aún queda mucho por lograr⁶⁻¹⁰.

La creación de modelos animales simples que reflejen las distintas características de las formas progresivas de EM permitirán el análisis de los componentes individuales que conforman la patología de EM y el desarrollo de nuevos tratamientos para esta forma clínica de EM tan discapacitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135:2952-61.
2. Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, et al. Intracortical lesions by 3 T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17:1122-9.
3. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004;14:pp.164-74.
4. Ransohoff RM. Animal models of multiple sclerosis: the good, the bad and the bottom line. *Nat Neurosci*. 2012;15:1074-7.
5. Fox RJ, Thompson A, Baker D, Baneke P, Brown D, Browne P, et al. Setting a research agenda for progressive multiple sclerosis: the International Collaborative on Progressive MS. *Mult Scler*. 2012;18:1534-40.
6. Lagumersindez-Denis N, Wrzos C, Mack M, Winkler A, van der Meer F, Reinert MC, et al. Differential contribution of immune effector mechanisms to cortical demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2017;134:15-34.
7. Ucal M, Haindl MT, Adzemovic MZ, Strasser J, Theisl L, Zeitelhofer M, et al. Widespread cortical demyelination of both hemispheres can be induced by injection of pro-inflammatory cytokines via an implanted catheter in the cortex of MOG-immunized rats. *Exp Neurol*. 2017;294:32-44.
8. Silva BA, Leal MC, Farias MI, Avalos JC, Besada CH, Pitossi FJ, Ferrari CC. A new focal model resembling features of cortical pathology of the progressive forms of multiple sclerosis: Influence of innate immunity. *Brain Behav Immun*. 2018;69:515-531.
9. Gardner C, Magliozzi R, Durrenberger PF, Howell OW, Rundle J, Reynolds R. Cortical grey matter demyelination can be induced by elevated pro-inflammatory cytokines in the subarachnoid space of MOG-immunized rats. *Brain*. 2013;136:3596-608.
10. Merkler D, Ernsting T, Kerschensteiner M, Bruck W, Stadelmann C. A new focal EAE model of cortical demyelination: multiple sclerosis-like lesions with rapid resolution of inflammation and extensive remyelination. *Brain*. 2006;129:1972-83.

Berenice Anabel Silva^{a,b,c,d}

^a Clínica de Esclerosis Múltiple y enfermedades desmielinizantes, Centro Univeristario de Neurología, Hospital JM Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, CABA

^b Clínica de Esclerosis Múltiple, INEBA, CABA

^c Laboratorio de Terapias Regenerativas y Protectoras del Sistema Nervioso, Fundación Instituto Leloir, IIBBA, CONICET, CABA

^d Laboratorio de Neuroinflamación, Instituto Universitario del Hospital Italiano

Correo electrónico: berenice.silva@gmail.com

1853-0028/© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.07.003>