



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Cuevas-García, Carlos

Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales

Revista alergia México, vol. 64, núm. 1, 2017, Enero-Marzo, pp. 76-86

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v64i1.253

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755082008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Multiple sclerosis: current immunological aspects

Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales

Carlos Cuevas-García¹

Abstract

Multiple sclerosis is the most common inflammatory, chronic and degenerative condition of the central nervous system, and represents the first cause of disability in young adults. In Mexico, 11 to 20 out of every 100 000 people suffer from this disease. The causes of multiple sclerosis remain unknown, but several theories have been proposed: the interaction of environmental factors, viral infectious factors and genetic and immune susceptibility of each individual patient, which induce an autoimmune response and promote neuronal/axonal degeneration. In this review, the immune reaction main components and neurodegeneration present in multiple sclerosis are analyzed, as well as the inflammatory cascade associated with demyelination. Available treatments' main purpose is to modulate aspects related to the adaptive immune response (B and T cells). The therapeutic challenge will be antigen-specific immune-tolerance induction, for example, with the use of tolerance protocols with peptides or DNA or nanoparticles vaccines. Future therapies should aim to control innate components (microglia, macrophages, astrocytes) and to promote remyelination. To optimize the treatment, a combined therapeutic approach targeting the control of inflammatory and neurodegenerative components of the disease and monitoring of biomarkers will be necessary.

Keywords: Multiple sclerosis; Central nervous system diseases; adaptive immune response

Este artículo debe citarse como: Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. Rev Alerg Mex. 2017;64(1):76-86

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Dirección General, Ciudad de México, México

Correspondencia: Carlos Cuevas-García.

cacu61152@hotmail.com

Recibido: 2017-01-05

Aceptado: 2017-01-05



Resumen

La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria, crónica y degenerativa más frecuente del sistema nervioso central y representa la primera causa de discapacidad en adultos jóvenes. En México, 11 a 20 de cada 100 000 habitantes padecen la enfermedad. Aún se desconocen las causas de su origen, pero se han formulado varias teorías: la interacción de factores ambientales, infecciosos virales y susceptibilidad genética e inmunológica propia de cada paciente, que inducen una respuesta autoinmune y promueven la degeneración neuronal/axonal. En esta revisión se analizan los principales componentes de la respuesta inmune y la neurodegeneración presentes en la esclerosis múltiple, así como la cascada inflamatoria asociada con la desmielinización. Los tratamientos disponibles tienen como objetivo principal modular los aspectos relacionados con la respuesta inmune adaptativa (células B y T). El reto terapéutico será la inducción de tolerancia inmune antígeno-específica, por ejemplo, mediante el uso de protocolos de tolerancia con péptidos, vacunas de ADN o nanopartículas. Las futuras terapias deberán dirigirse a controlar los componentes innatos del sistema inmune (microglías, macrófagos, astrocitos) y a promover la remielinización. Para optimizar el tratamiento será necesario un enfoque terapéutico combinado dirigido al control de los componentes inflamatorios y neurodegenerativos de la enfermedad y al monitoreo de biomarcadores.

Palabras clave: Esclerosis múltiple; Enfermedades del sistema nervioso central; Respuesta inmune adaptativa

Abreviaturas y siglas

BHE, barrera hematoencefálica

EM, esclerosis múltiple

EMRR, esclerosis múltiple recurrente remitente

ERO, especies reactivas de oxígeno

GMO, glucoproteína mielínica del oligodendrocito

IFN γ , interferón gamma

MMP, metaloproteinases de la matriz

ON, óxido nítrico

PMB, proteína básica de mielina

ROS, reactive oxygen species

SNC, sistema nervioso central

TCR, T cell receptor

TGF β 1, factor de crecimiento transformante β 1

TNF α , factor de necrosis tumoral alfa

Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria, crónica y degenerativa más frecuente del sistema nervioso central y representa la primera causa de discapacidad en adultos jóvenes. De origen multifactorial, se caracteriza por la presencia de inflamación y neurodegeneración, es más frecuente en mujeres, con una relación de 2:1, tiene su pico máximo de presentación alrededor de los 25 años cuando se realiza el diagnóstico y en el mundo afecta a más de 2 millones de personas en plena etapa productiva, por lo que genera un enorme impacto socioeconómico.^{1,2} Se clasifica en cuatro tipos clínicos:

- Recurrente remitente (EMRR), que representa 85 % de los casos.

- Secundariamente progresiva.
- Primariamente progresiva.
- Primaria recurrente.

En Latinoamérica se calcula que 65.5 % de los casos corresponde a EMRR, 21.5 % a EM secundariamente progresiva y 13 % a primaria recurrente y primaria progresiva.³ Respecto a su prevalencia en México, 11 a 20 de cada 100 000 habitantes padecen la enfermedad y representan más de 20 000 pacientes en todo el país, lo que traduce una prevalencia media de la enfermedad.²

La EM se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias desmielinizadas en el sistema nervioso central (SNC) que muestran disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), inflamación,

desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal; esta última es la causa más importante de discapacidad neurológica.^{4,5,6}

La causa de la EM se desconoce, pero existe la teoría de la interacción de factores ambientales, infecciosos virales y susceptibilidad genética e inmunológica propia de cada paciente.

La EM es considerada una enfermedad autoinmune, dado que las células T reconocen específicamente fragmentos de mielina del propio organismo como autoantígenos capaces de inducir una respuesta inmunológica e inflamatoria con la presencia de daño tisular agudo que contribuye al desarrollo de lesiones del SNC. La respuesta inflamatoria genera desmielinización y daño axonal subsecuente.

Los factores ambientales, infecciosos virales y la susceptibilidad genética e inmunológica de cada paciente interactúan en la producción del fenómeno desmielinizante. Así, tanto el factor genético como el ambiental contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad. La influencia genética es mediada principalmente por genes HLA II. La influencia ambiental se ha demostrado en estudios de migración. Se han descrito otros factores asociados como la concentración de vitamina D y la exposición al sol, con reducción de la susceptibilidad al incremento de los niveles séricos de vitamina D. El tabaquismo, en el contexto de ciertos genes de HLA, tiene una fuerte influencia negativa en la susceptibilidad.^{7,8,9,10}

Respuesta inmune en EM: componentes de la respuesta inmunológica innata y adaptativa

En el centro de la respuesta inmune de la EM se encuentra el componente células T CD4+. En el SNC están las células inmunes más importantes, las microglías, células propias de la respuesta inmune innata, sumamente sensibles a cambios y capaces de secretar mediadores solubles y presentar antígenos; sus procesos apéndiculares se extienden lejos del cuerpo celular, disposición que les permite detectar cambios menores de las células adyacentes, como las neuronas y los astrocitos.¹¹

Respuesta inmunológica sistémica

Se ha propuesto que la EM es inducida por un efecto secundario no esperado de la respuesta inmune sistémica contra antígenos extraños “no propios” debido

al mimetismo molecular o a la activación no participativa. El mimetismo molecular sugiere que antígenos “no propios” presentan homología estructural con los antígenos “propios” y que pueden inducir la autoinmunidad dentro del SNC. Por otro lado, la hipótesis de activación no participativa sugiere que la respuesta inmunológica sistémica contra otros antígenos lleva a una respuesta inmune contra antígenos “propios”. Las células T, mediante receptores duales (TCR, *T cell receptor*), pueden reconocer a un antígeno “no propio” y un antígeno “propio” por el segundo receptor TCR.

Repuesta inmunológica local

La presencia de una respuesta inmunológica local en el SNC contribuye a la génesis de la EM. Durante muchos años, el SNC fue considerado un órgano inmunoprivilegiado pues se proponía que no había vigilancia inmune dentro de él; actualmente se conoce la participación constante del sistema inmune en el SNC, se ha demostrado la transmigración de células T a través de la barrera hematoencefálica y la actividad de las microglías en la regulación inmune. La interrelación entre células T y las microglías es primordial, pero los mecanismos no se conocen del todo.

En el contexto de un proceso inflamatorio por infección o por autoinmunidad existe activación de diferentes tipos de células residentes del SNC, las cuales inician la producción de mediadores químicos locales. Además, existen múltiples observaciones que sugieren que la respuesta inmune en el SNC produce cambios en la cascada de señalización y en los fenotipos de los astrocitos y las neuronas.^{17,18,19,20}

Células T CD4+

Entre las células T CD4+ efectoras involucradas en la patología de la EM se encuentran Th1 y Th17. Las células Th1 se diferencian en respuesta a la activación ante la presencia de interleucina 12 (IL12) y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Tbet, el cual controla un programa de expresión génica que resulta en la producción de interferón gamma (IFN γ) y otras moléculas efectoras.^{20,21} Las células Th17 se diferencian en respuesta a la activación del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), IL6, IL21 o IL23 y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción ROR γ t, que deriva en la expresión de IL17 y otras moléculas efectoras.^{22,23}

Las células Th1 y Th17 contribuyen por distintos mecanismos a la patología de la EM. Aun cuando otras células del sistema inmune pueden producir las, IFN γ y IL17, citocinas clásicamente usadas para definir a las células Th1 y Th17 respectivamente, tienen efectos directos en la patología de la EM. Panitch y colaboradores administraron IFN γ a 18 pacientes con EMRR y observaron la inducción de brotes en 7 de ellos.^{24,25} Por otra parte, la administración de secukinumab (en fase IIa, un anticuerpo que neutraliza a IL17) reduce significativamente el número de lesiones en el SNC y muestra una tendencia a disminuir el número de brotes durante 6 meses.^{26,27}

Cabe destacar que las células Th1 y Th17 también promueven la activación de microglías, macrófagos, astrocitos y linfocitos B mediante la producción de citocinas y factores de crecimiento, activando mecanismos adicionales neurodegenerativos. Por ejemplo, las células Th1 y Th17 producen GM-CSF, el cual activa funciones neurodegenerativas de las microglías.^{28,29} Finalmente, la proteína podoplanina, producida por las células Th17, promueve la formación de nódulos linfáticos terciarios en el SNC, en los cuales se establecen y diferencian células productoras de anticuerpos.^{30,31}

Células T CD8+

Las células CD8+ son 3 a 10 veces más abundantes que las CD4+ en placas crónicamente inflamadas en el SNC de enfermos con EM^{32,33,34,35}. El daño axonal correlaciona más fuertemente con el número de células T CD8+ y microglías/ macrófagos que con las CD4+.^{36,37} De hecho, las células T CD8+ se localizan y expanden clonalmente tanto en las lesiones perivasculares del SNC como en el parénquima, mientras que las células T CD4+ están mayoritariamente restringidas a las regiones perivasculares.^{32,38} Además, en cultivos se ha observado que las células T CD8+ inducen muerte neuronal.^{39,40} Estas observaciones sugieren que las células CD8+ también participan en la patología de la EM.³⁵

Las células T CD8+ interactúan con células que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHCI), el cual se manifiesta en todas las células nucleadas,³² formando una sinapsis inmunológica estabilizada por las moléculas de adhesión LFA-1 e ICAM-1.³⁵ Diversos mecanismos están involucrados en la destrucción de neuronas por parte de las células T CD8+. La citotoxicidad por células T CD8+ es mediada *in vivo* por dos mecanismos:

- La secreción de gránulos líticos que contienen perforina y granzimas, las cuales pueden disparar la ruptura de la membrana celular o la apoptosis.
- La interacción de FasL con Fas expresado en neuronas.⁴¹

Diferencias en la intensidad de la interacción MHC/TCR favorecen el uso de un mecanismo específico de citotoxicidad,²⁹ sin embargo, es probable que *in vivo* todos estos mecanismos contribuyan a los efectos patogénicos de las células T CD8+ en las neuronas.

En el contexto de la neuroinflamación es importante considerar que las células T CD8+ también producen grandes cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IFN γ . El TNF α altera directamente la estructura y funcionalidad de la membrana neuronal, interfiriendo con la funcionalidad de las neuronas^{42,43} e induciendo su apoptosis.^{44,45} El IFN γ modula la actividad del receptor AMPA GluR1, incrementando la muerte neuronal por excitotoxicidad.⁴⁶ Finalmente, células T CD8+ que producen IL17 también han sido identificadas en el SNC de pacientes con EM, lo que indica que la IL17 también participa en la patogenia de la enfermedad.

Células B

Se considera que el principal aporte de las células B a la patología de la EM es a través de la producción de citocinas proinflamatorias como la linfotoxina y el TNF α y su capacidad de actuar como células presentadoras de antígeno para activar células T. Esta hipótesis es respaldada por la disminución en la frecuencia de células patogénicas Th1 y Th17 observada en enfermos tratados con rituximab.^{47,48}

Si bien los efectos terapéuticos del rituximab no están asociados con la eliminación de anticuerpos, autoanticuerpos reactivos con el SNC participan en la patología de la EM en determinados enfermos. Anticuerpos dirigidos contra epitópes conformacionales de proteínas de mielina han sido detectados en pacientes con EM, incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad;^{49,50} su patogenicidad ha sido demostrada en diversos sistemas experimentales.^{51,52}

Microglías y macrófagos inflamatorios

Las microglías y los macrófagos residentes del SNC constituyen aproximadamente 10 % de las células

de ese sistema.⁵³ Las microglías se encuentran constantemente abocadas a la remoción de desechos celulares y a la detección de patógenos en el SNC. Al activarse en respuesta a lesiones, inflamación o infecciones toman un aspecto ameboide y aumentan la expresión de marcadores de superficie típicamente asociados con macrófagos como F4/80 y Mac-1. Sin embargo, el estímulo específico involucrado (citocinas, agonistas de receptores tipo Toll) determina el fenotipo funcional de las microglías después de su activación: este fenotipo puede ser proinflamatorio (fenotipo M1) o antiinflamatorio y relacionado con el remodelado de tejidos y la cicatrización (fenotipo M2).^{54,55} Estos fenotipos están asociados a programas transcripcionales específicos⁵⁶ y representan los extremos del espectro de posibles fenotipos interconvertibles *in vivo*.

En los estadios tempranos de la EM, grupos de microglías activadas y macrófagos periféricos reclutados al SNC pueden identificarse en las lesiones colocalizadas con daño axonal y neuronal.^{57,58} Las microglías y los macrófagos son activados por citocinas producidas por las células T y por productos de la degradación de la mielina.^{59,60} La activación de las microglías y de los macrófagos resulta en la producción de citocinas, quimiocinas y metabolitos que regulan directa e indirectamente la neurodegeneración en la EM.^{61,62} La quimiocina CCL-2, producida por microglías activadas, por ejemplo, afecta la integridad de la barrera hematoencefálica y atrae macrófagos periféricos al SNC. A su vez, ya reclutados al SNC, los macrófagos pueden adquirir un fenotipo proinflamatorio (M1) que promueve la neurodegeneración. Las microglías y los macrófagos M1 producen las citocinas IL12 e IL23, las cuales contribuyen a la diferenciación de células Th1 y Th17, respectivamente. Además, las microglías y los macrófagos expresan moléculas MHC I y MHC II junto con moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD86, lo que les permite reactivar células T en el SNC, promoviendo la diferenciación de células patogénicas Th1 y Th17.

Las microglías y los macrófagos producen también moléculas con actividad neurotóxica directa. El TNF α induce apoptosis en las neuronas y actúa en forma autocrina para promover la secreción de glutamato, incrementando la muerte neuronal causada por excitotoxicidad.⁶³ La IL1 β también tiene actividad neurotóxica e induce la producción de óxido

nítrico (ON), que junto con las especies reactivas de oxígeno (ERO) favorece la neurotoxicidad.

Astrocitos

Los astrocitos constituyen el más abundante y diverso tipo de células de la glía en el SNC, a cargo de importantes funciones metabólicas e inmunológicas.⁶⁴ Los astrocitos perivasculares presentan un daño significativo en lesiones activas en EM; este daño sugiere que la disfunción en la barrera hematoencefálica, que caracterizan la enfermedad, está relacionada con defectos en la funcionalidad de los astrocitos.⁶⁵ Durante el curso de la EM, distintos estímulos como citocinas y productos de degradación de la mielina activan a los astrocitos, resultando en la producción de citocinas y quimiocinas que promueven la respuesta inflamatoria en el SNC.⁶⁶

Los astrocitos son una fuente importante de quimiocina CCL-2, que recluta macrófagos inflamatorios al SNC, y también de TNF α , que promueve la apoptosis de las neuronas. Los astrocitos producen cantidades biológicamente significativas de ON, ERO, glutamato y ATP en las lesiones provocadas por la EM, que al interferir con la actividad mitocondrial en neuronas promueven la pérdida de axones y neuronas. La secreción de ATP también tiene importantes efectos para la regulación de la respuesta inmune, activando respuestas proinflamatorias en distintos tipos de células como las microglías y células dendríticas,^{67,68} y desencadenando efectos neurotóxicos directos.⁶⁹ La secreción de glutamato, acompañada de una reducida capacidad para limitar los niveles extracelulares de glutamato observada en los astrocitos en los pacientes con EM, resulta en un incremento en la muerte neuronal inducida por excitotoxicidad.⁷⁰

Finalmente, los astrocitos regulan la actividad de otras células involucradas en la inmunopatología de la EM, influyendo en la actividad de los oligodendrocitos, células T, microglías y macrófagos, células B, células dendríticas, células NK y células T $\gamma\delta$.⁷¹

Cascada inflamatoria

Probablemente la pregunta más importante en relación con la EM es cómo y quién inicia y desencadena la cascada inflamatoria que provoca el proceso desmielinizante. Se acepta que la causante es la propia inmunidad del paciente, si bien la respuesta inmune

es multifactorial. La teoría más aceptada es que existe activación periférica de la célula T (autorreactiva) contra un autoantígeno, que se presenta con un periodo de latencia de 10 a 20 años.^{72,73} Se han propuesto diversos agentes etiológicos que activan al sistema inmunológico, como el virus de herpes tipo 6, el virus de Epstein-Barr, de la varicela, del sarampión y la clamidia.⁷⁴

Una vez activada, la célula T autorreactiva periférica induce la cascada inflamatoria que permite la permeabilidad de la BHE y el paso masivo de leucocitos al SNC, produciendo edema, que por sí solo es capaz de dañar al axón. Por otro lado, el autoanticuerpo se une a la proteína de la mielina reconocida como autoantígeno, como la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (GMO) y la proteína básica de mielina (PMB), lo que provoca un lento proceso de desmielinización local que llevará al bloqueo de la conducción nerviosa. Tanto la GMO como la PMB son específicas de los oligodendrocitos, lo que explica por qué no atacan a las células de Schwann en el sistema nervioso periférico.

Otra teoría indica que el aumento del estrés oxidativo daña la BHE permitiendo la entrada de las células T al SNC y que las mismas células T, o incluso las células estelares, aumentan aún más el daño a la BHE manteniéndola abierta y permitiendo el libre flujo de células T, B y macrófagos dentro y fuera del SNC.

De hecho, esta ruptura de la BHE ayuda a diagnosticar estados inflamatorios agudos aun cuando no se presenten síntomas, por ejemplo, el gadolinio que se emplea como medio de contraste en la resonancia magnética no es capaz de cruzar la BHE, sin embargo, si parte del parénquima del SNC se “tiñe” ello sugiere que la BHE está abierta y que existe inflamación aguda, que resulta en la imagen característica en forma de anillo o reforzamiento anular.^{75,76}

Mecanismo de desmielinización

Una vez dentro del SNC, las células T, macrófagos y células B comienzan a producir factores quimiotáticos y citocinas, sustancias reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas, que originarán fagocitosis de la vaina de mielina y que pueden llegar a dañar al axón. El SNC posee, además, gran actividad metabólica y concentración de ácidos grasos poliinsaturados en la membrana neuronal.

Estrés oxidativo

Los niveles aumentados de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) son producto de la activación de macrófagos y microglías; el oligodendrocto es la célula más susceptible a daño por ROS. Se han observado niveles aumentados de nitratos y nitritos en el SNC en la fase remitente de la EM. Por otro lado, se reportan los efectos benéficos del óxido nítrico (ON), ya que induce la proliferación de células T. Sin embargo, diversos autores mencionan que contribuye a la patogénesis de la enfermedad al bloquear la conducción axonal, favorecer la degeneración y la formación de lesiones o placas desmielinizantes.⁷⁷

Los radicales superóxido están involucrados en la lipoperoxidación que afecta a los lípidos y proteínas de la mielina. La interacción del ON y superóxido forman peroxinitritos en respuesta a citocinas activadas por las microglías, lo que disminuye la respuesta de la célula T y del ON, además de la hiperactividad de la neurona por transmisión del glutamato al producir peroxinitritos. El peroxinitrito desempeña un papel importante en la patología de la EM al inducir la liberación de metaloproteinasas de la matriz (MMP).

Daño axonal

Los posibles mecanismos de daño axonal incluyen los mediadores de citotoxicidad, secreción de moléculas con TNF α , metaloproteasas, ROS y anticuerpos. El glutamato liberado por las microglías y los leucocitos activados inducen la excitotoxicidad, lo que produce daño axonal y muerte del oligodendrocto. Los niveles altos de glutaminasa se asocian con aumento de la síntesis de glutamato.

Glutatión peroxidasa

La glutatión peroxidasa es una enzima recolectora de radicales libres y tiene función antioxidante de defensa en las células. El aumento de sus concentraciones en los pacientes con EM puede ser en respuesta al estrés oxidativo para minimizar el daño.

Esta enzima cataliza reacciones de oxidación, la reducción del agua oxigenada a radical hidroperóxido en presencia de glutatión (GSH) y selenio, así como la reducción del hidroperóxido a compuestos más estables también en presencia de GSH. Aunque su actividad todavía está en estudio, se conoce que es un antioxidante celular importante en los pacien-

tes con EM: disminuye la actividad enzimática del eritrocito e incrementa o normaliza la actividad de los linfocitos, granulocitos y plaquetas. Su actividad se encuentra aumentada en los individuos con EM en comparación con las personas sanas.

Conclusiones

En la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogénesis de la EM, particularmente en los aspectos inmunológicos de la enfermedad. Es evidente que las células T son el centro de la patogénesis inmune en la EMRR, lo que se ha evidenciado por la respuesta positiva a los agentes terapéuticos que actúan y modulan las células T. Si bien el papel de las células T está bien establecido, aún no es claro cómo inducen a la respuesta anómala de la EM. Asimismo y aunque el mimetismo molecular representa una buena hipótesis, los datos que apoyan este concepto actualmente no son sólidos.

Las intervenciones terapéuticas disponibles en la actualidad tienen como foco principal modular los mecanismos inmunológicos de la enfermedad, entre ellos los relacionados con la respuesta inmune adaptativa (células B y T). El reto terapéutico es la inducción de tolerancia inmune antígeno-específica, por ejemplo, mediante protocolos de tolerancia con péptidos, vacunas de ADN o nanopartículas. Los tratamientos futuros deberán dirigirse a controlar los componentes innatos del sistema inmune (microglías, macrófagos, astrocitos) y promover la remielinización. Será necesario un enfoque en el que se controle los componentes inflamatorios y neurodegenerativos de la enfermedad y se monitoree su respuesta al tratamiento mediante el análisis continuo de biomarcadores.

La EM continúa siendo un campo excitante y de punta en las neurociencias; siempre existirá la oportunidad de descubrir vías que lleven a evitar el daño tisular y fármacos que ayuden a mejorar o, incluso, a curar esta enfermedad incapacitante.

Referencias

- Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014;20(1):42-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9>
- Cuevas C, Velázquez M, Núñez L, Skromne E, Árcega R, Barroso N, et al. Consenso mexicano para la esclerosis múltiple. Guía diagnóstica y terapéutica. *Rev Mex Neuroci*. 2007;8(2):155-162. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2007/rmn072j.pdf>
- Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Manejo de la esclerosis múltiple recurrente-remitente en Latinoamérica: recomendaciones prácticas para la optimización del tratamiento. *J Neurol Sci*. 2014;339:196-206.
- Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Ann Rev Pathol Mechanisms of Disease*. 2012;7:185-217. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132443>
- Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2009;8(3):280-291. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70043-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70043-2)
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-955.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;47(7359):6:214-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10251>
- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):268-277. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70042-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70042-5)
- Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(2):2140-2145. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182752ea8>
- Hedstrom AK, Sundqvist E, Baarnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 3):653-664. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq371>

11. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science*. 2005;308(5726):1314-1318. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110647>
12. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. 1995;80(5):695-705. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90348-8](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(95)90348-8)
13. Weissert R, Svenningsson A, Lobell A, de Graaf KL, Andersson R, Olsson T. Molecular and genetic requirements for preferential recruitment of TCRBV8S2+T cells in Lewis rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1998;160(2):681-690. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/160/2/681.long>
14. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R, et al. T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity cross-reactivity to common microbial peptides. *Immunity*. 2009;30(3):348-357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jimmuni.2009.01.009>
15. Haring JS, Pewe LL, Perlman S. Bystander CD8 T cell-mediated demyelination after viral infection of the central nervous system. *J Immunol*. 2002;169(3):1550-1555. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.3.1550>
16. Ji Q, Perchellet A, Goverman JM. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. *Nat Immunol*. 2010;11(7):628-634. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1888>
17. Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol*. 1996;6(3):275-288. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.1996.tb00855.x>
18. Lauterbach H, Zuniga EI, Truong P, Oldstone MBA, McGavern DB. Adoptive immunotherapy induces CNS dendritic cell recruitment and antigen presentation during clearance of a persistent viral infection. *J Exp Med*. 2006;203(8):1963-1975. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20060039>
19. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:119-145. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132528>
20. Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells. *Glia*. 2000;29(4):293-304.
21. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713-758. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.140942>
22. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>
23. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361(9):888-898. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
24. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet*. 1987;1(8538):893-895.
25. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987;37(7):1097-1102.
26. Deisß A, Brecht I, Haarmann A, Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(3):313-335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/ern.13.17>
27. Fernández Ó, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva L, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVIII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol*. 2013;57(7):317-329.
28. Codarri L, Gyölvészi G, Tosevski V, Hesske L, Fontana A, Magnenat L, et al. RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature Immunol*. 2011;12(6):560-567. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2027>

29. Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, Pedras-Vasconcelos J, Verthelyi D, Dittel BN. GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2007;178(1):39-48. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.39>
30. Peters A, Pitcher LA, Sullivan JM, Mitsdoerffer M, Acton SE, Franz B, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity.* 2011;35(6):986-996. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jimmuni.2011.10.015>
31. Quintana FJ, Farez MF, Izquierdo G, Lucas M, Cohen IR, Weiner HL. Antigen microarrays identify CNS-produced autoantibodies in RRMS. *Neurology.* 2012;78(8):532-539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318247f9f3>
32. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, Friese M, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med.* 2000;192(3):393-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.192.3.393>
33. Booss J, Esiri MM, Tourtellotte WW, Mason DY. Immunohistological analysis of T lymphocyte subsets in the central nervous system in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sciences.* 1983;62(1-3):219-232.
34. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1986;19(6):578-587.
35. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. CD8+ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability. *FASEB J.* 2009;23(11):3659-3673. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-136200>
36. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000;123(Pt 6):1174-1183.
37. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2202-2212.
38. Neumann H, Cavalie A, Jenne DE, Wekerle H. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science.* 1995;269(5223):549-552. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7624779>
39. Luessi F, Siffrin V, Zipp F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Exp Rev Neurotherapeutics.* 2012;12(9):1061-1076. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/ern.12.59>
40. Medana IM, Gallimore A, Oxenius A, Martinic MM, Wekerle H, Neumann H.. MHC class I-restricted killing of neurons by virus-specific CD8+ T lymphocytes is affected through the Fas/FasL, but not the perforin pathway. *Eur J Immunol.* 2000;30(12):3623-3633.
41. Giuliani F, Goodyer CG, Antel JP, Yong VW. Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol.* 2003;171(1):368-379. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.368>
42. Baldwin RL, Stolowit, ML, Hood L, Wisnieski BJ. Structural changes of tumor necrosis factor alpha associated with membrane insertion and channel formation. *Proc Natl Acad Sciences USA.* 1996;93(3):1021-1026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40023/>
43. Kagan BL, Baldwin RL, Munoz D, Wisnieski BJ. Formation of ion-permeable channels by tumor necrosis factor-alpha. *Science.* 1992;255(5050):1427-1430.
44. Venters HD, Dantzer, Kelley KW. Tumor necrosis factor-alpha induces neuronal death by silencing survival signals generated by the type I insulin-like growth factor receptor. *Ann New York Acad Sci.* 2000;917:210-220. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05385.x>
45. Venters HD, Dantzer R, Kelley KW. A new concept in neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals. *Trends Neurosci.* 2000;23(4):175-180. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01533-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01533-7)
46. Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H, Kawanokuchi J, Wang J, Sonobe Y, et al. Interferon-gamma directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor. *FASEB J.* 2008;22(6):1797-1806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.07-099499>.

47. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* 2010;67(4):452-461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21939>
48. Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, Klein RS, Parks BJ, Lyons JA, et al. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(6):707-714. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2010.99>
49. Yeste A, Quintana FJ. Antigen microarrays for the study of autoimmune diseases. *Clin Chem.* 2013;59(7):1036-1044. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2012>
50. Aslam M, Kalluri SR, Cepok S, Kraus V, Buck D, Srivastava R, et al. The antibody response to oligodendrocyte specific protein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010;221(1-2):81-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.02.008>
51. Chan A, Decard BF, Franke C, Grummel V, Zhou D, Schottstedt V, et al. Serum antibodies to conformational and linear epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are not elevated in the preclinical phase of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis.* 2010;16(10):1189-1192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510376406>
52. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Ann Review Immunol.* 2009;27:119-145. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132528>
53. Goldmann T, Prinz M. Role of microglia in CNS autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:208093. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/208093>
54. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathology.* 2013;229(2):176-185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.4133>
55. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nature Immunol.* 2011;12:231-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1990>
56. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurology.* 2001;50(3):389-400.
57. Singh S, Metz I, Amor S, van der Valk P, Stadelmann C, Brück W. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons. *Acta Neuropathol.* 2013;125(4):595-608. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-013-1082-0>
58. Diestel A, Aktas O, Hackel D, Häke I, Meier S, Raine CS, et al. Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: A link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med.* 2003;198(11):1729-1740. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20030975>
59. Farez MF, Quintana FJ, Gandhi R, Izquierdo G, Lucas M, Weiner HL. Toll-like receptor 2 and poly(ADP-ribose) polymerase 1 promote central nervous system neuroinflammation in progressive EAE. *Nature Immunol.* 2009;10(9):958-964. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1775>
60. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia.* 2002;40(2):140-155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/glia.10161>
61. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol.* 2004;173(6):3916-3924. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.3916>
62. Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem.* 2006;281(30):21362-21368. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/281/30/21362.long>
63. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):7-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
64. Brosnan CF, Raine CS. The astrocyte in multiple sclerosis revisited. *Glia.* 2013;61(4):453-465. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/glia.22443>

65. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The immune system in health and disease. New York, NY: Garland Science; 2001.
66. Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, Burns EJ, Patel B, Sloma I, et al. Interleukin-27 acts on dendritic cells to suppress the T-cell response and autoimmunity by inducing the expression of ENTPD1 (CD39). *Nature Immunol.* 2013;14(10):1054-1063. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2695>
67. Monif M, Burnstock G, Williams DA. Microglia: Proliferation and activation driven by the P2X7 receptor. See comment in PubMed Commons below. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(11):1753-1756. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.021>
68. Matute C, Torre I, Pérez-Cerdá F, Pérez-Samartín A, Alberdi E, Etxebarria E, et al. P2X(7) receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in oligodendrocytes and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroscience.* 2007;27(35):9525-9533. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0579-07.2007>
69. Basso AS, Frenkel D, Quintana FJ, Costa-Pinto FA, Petrovic-Stojkovic S, Puckett L, et al. Reversal of axonal loss and disability in a mouse model of progressive multiple sclerosis. *J Clin Inv.* 2008;118(4):1532-1543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33464>
70. Mayo L, Quintana FJ, Weiner HL. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunol Rev.* 2012;248(1):170-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01135.x>
71. Boulanger JJ, Messier C. From precursors to myelinating oligodendrocytes: Contribution of intrinsic and extrinsic factors to white matter plasticity in the adult brain. *Neuroscience* 2014;269C:343-366. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.063>
72. Amit Bar-Or. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23(1):149-175, vii. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2004.11.001>
73. Rothwell N, Loddick S. Immune and inflammatory responses in the nervous system. Second edition. Oxford, UK; Oxford Scholarship Online; 2002. p. 127-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198509806.001.0001>
74. Rose JW, Carlson NG. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2007;13(5):35-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000293640.98116.18>
75. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938-952. DOI: <10.1056/NEJM200009283431307>
76. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-1452.
77. Gonsette RE. Oxidative stress and excitotoxicity. A therapeutic issue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(1):22-34. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458507080111?rl_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&