

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE: REMIELINIZACIÓN

Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia

Marina del Pilar Rodríguez Medina





**Universidad de Sevilla**

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado:

**“Esclerosis múltiple: remielinización”**

Revisión bibliográfica

Marina del Pilar Rodríguez Medina

Tutora: María Livia Carrascal Moreno

Departamento de Fisiología

En Sevilla, Facultad de Farmacia, junio de 2023

## RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inmunomediada del sistema nervioso central (SNC) que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por la destrucción de las vainas de mielina o desmielinización, astrogliosis y degeneración axonal, lo que conduce a discapacidad neurológica progresiva. A pesar de los avances en los tratamientos inmunomoduladores, la fase progresiva de la enfermedad sigue siendo un desafío sin solución eficaz. Estudios recientes sugieren que la combinación de inflamación localizada y difusa en el SNC, junto con la disfunción de los mecanismos compensatorios, incluida la remielinización, contribuyen a la progresión de la enfermedad. En los últimos años, se ha reconocido cada vez más la importancia de la remielinización en la recuperación de la función neuronal. Se ha demostrado que la remielinización se asocia con mejorías significativas en los síntomas clínicos y una reducción en la discapacidad de los pacientes con EM. Por lo tanto, se requiere explorar alternativas terapéuticas que vayan más allá de las estrategias inmunológicas establecidas, y la promoción de la remielinización se presenta como una perspectiva prometedora. El continuo progreso en la investigación sobre la patogénesis de la EM ha ampliado las opciones de terapia para uso clínico en la última década. En este trabajo, se proporciona una visión general de los mecanismos de remielinización y los factores que contribuyen a su fracaso en la EM. Además, se discuten estrategias terapéuticas centradas en promover la remielinización, así como terapias que incluyen un abordaje integral, con el objetivo de impulsar futuras investigaciones a que desarrollen nuevos tratamientos para mejorar la situación clínica de los pacientes con EM.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, remielinización, patogenia, oligodendrocitos, tratamiento.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>11</b>
4.1. Procesos de mielinización fisiológica y desmielinización patológica en EM .....	11
4.2. Remielinización.....	16
4.2.1. Importancia de la remielinización en la EM .....	16
4.2.2. Sistema inmune e inflamación en la remielinización .....	19
4.2.2.1. Papel de la microglía en la remielinización.....	19
4.2.2.2. Papel de los astrocitos en la remielinización .....	21
4.2.3. ¿Por qué falla la remielinización en la EM? .....	22
4.3. Estrategias terapéuticas para promover la remielinización .....	23
4.4. Estrategias terapéuticas combinadas .....	27
<b>5. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>32</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el desarrollo de fármacos y nuevas estrategias terapéuticas, ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple (EM), siguen sin tener un tratamiento que revierta eficazmente el daño a nivel del sistema nervioso central (SNC). El principal obstáculo en la búsqueda de dianas terapéuticas es la compleja fisiopatología de la enfermedad y sus múltiples causas. Entre los desencadenantes del daño neurológico, la degeneración de vainas de mielina o desmielinización es una de las señales patológicas más frecuentes entre pacientes. Además, está directamente relacionada con la cronicidad y progresión hacia estados incapacitantes, característicos de esta patología (Lassmann, 2018). Por ello, este trabajo se enfoca en describir los mecanismos de remielinización, así como en la búsqueda de vías terapéuticas emergentes que fomenten este proceso regenerativo con el fin de lograr la recuperación funcional. Para contextualizar dicho proceso, es necesario describir el papel funcional de la mielina en el SNC, así como la fisiopatología de la enfermedad.

El SNC está formado por dos estructuras principales que son el encéfalo y la médula espinal, cuyas funciones son procesar e integrar la información sensorial y ejecutar una respuesta adecuada a través de funciones motoras. A nivel celular, se diferencian dos tipos: las neuronas y las células gliales. Las neuronas son células excitables que constituyen la unidad básica funcional del sistema nervioso, ya que son las encargadas de transferir la información recibida mediante impulsos nerviosos (Stadelmann et al., 2019). Aunque pueden variar en forma y tamaño, la mayoría están divididas en tres partes: soma o cuerpo celular, dendritas y axón. El axón es el responsable de transmitir el mensaje en forma de potenciales de acción desde la neurona hacia otra célula nerviosa o de otro tipo (Debanne et al., 2011). Multitud de neuronas tienen el axón cubierto por vainas de mielina, una envoltura lipoproteica que actúa como aislante eléctrico del axón, aumentando la resistencia de membrana. En comparación con el resto de las membranas plasmáticas, la mielina tiene una composición única debido a su alto contenido lipídico (70%) constituido por colesterol, galactoesfingolípidos y fosfolípidos, entre otros. En cuanto a la porción proteica, está formada mayoritariamente por la proteína proteolipídica y la proteína básica de mielina, encargada de neutralizar las cargas de los fosfolípidos del interior (Salzer y Zalc, 2016). Las vainas de mielina están dispuestas en forma de intervalos que se separan por los nódulos o nodos de Ranvier, espacios sin mielina caracterizados por tener una gran proporción de canales iónicos de sodio y potasio voltaje dependientes (Suminaite et al., 2019). La alta resistencia de la membrana en las zonas mielinizadas impide la disipación del flujo de iones a través de ella, limitando el intercambio iónico a los nodos. Estos nodos son las únicas áreas donde la membrana axonal está en contacto directo con el medio extracelular, de forma que el

potencial de acción solo puede generarse en estos puntos (Debanne et al., 2011). Así, la propagación del impulso se produce saltando de un nódulo al siguiente, tal como se muestra en la figura 1A. Esta forma de transmisión, conocida como conducción saltatoria, es hasta 100 veces más rápida que la conducción continua de los axones sin mielinizar (figura 1B), debido a la reducción del número de veces que los canales iónicos necesitan abrirse y cerrarse para producir la despolarización (Lubetzki et al., 2020).

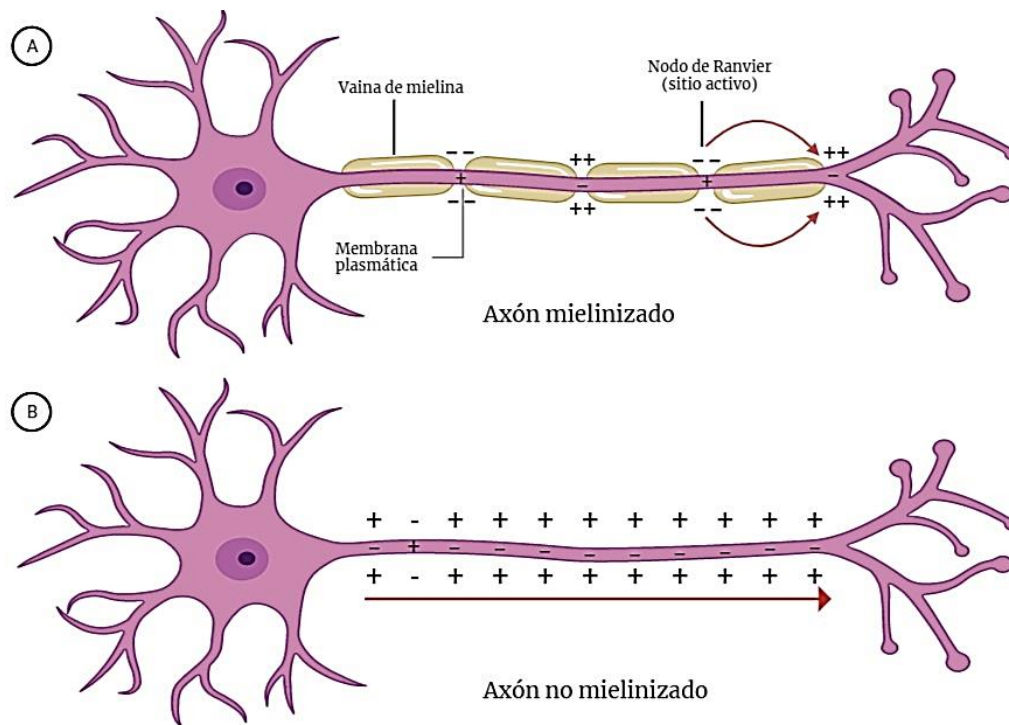


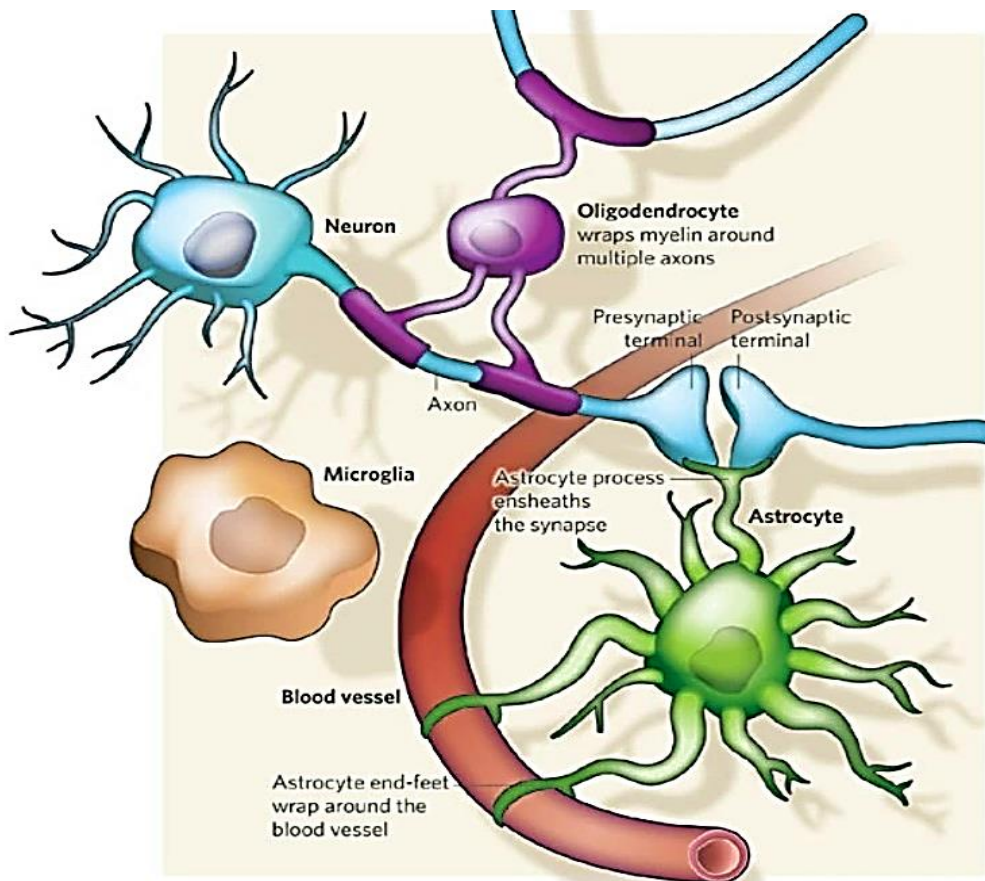
Figura 1. Propagación del potencial de acción a través de dos tipos de axones: (A) axón mielinizado, donde la conducción es saltatoria y pasa de nodo a nodo, lo que aumenta la velocidad; y (B) axón no mielinizado, en los que la conducción es continua y hay intercambio iónico a lo largo de todo el axón, disminuyendo la velocidad. Elaboración propia con BioRender.

Además de promover una conducción nerviosa rápida y efectiva, la mielinización también contribuye a la regulación del tiempo de actividad neuronal, lo que la convierte en un elemento esencial en la plasticidad cerebral (Suminaite et al., 2019). Todas estas funciones justifican el papel indispensable de la mielina en la integridad neuronal y el correcto funcionamiento de los circuitos nerviosos. De hecho, la trascendencia de la mielina se demuestra en enfermedades neurodegenerativas, como la EM, donde la pérdida de vainas de mielina puede originar deficiencias cognitivas y motoras graves (Gibson et al., 2018).

En el SNC, además de las neuronas, existen otras células conocidas como glía o células gliales, que se dividen en tres tipos: astrocitos, microglía y oligodendrocitos. Aunque no son células excitables, tienen un rol activo en el SNC, ya que interactúan con las neuronas y vasos sanguíneos colindantes, como se muestra en la figura 2. Debido a sus importantes funciones, todas estas



células participan directa o indirectamente en el proceso patológico de la EM. La microglía cumple una función inmunitaria en el cerebro, protegiéndolo de lesiones y/o infecciones, mientras que los astrocitos participan en la homeostasis y conexiones interneuronales, facilitando la funcionalidad sináptica. Por último, los oligodendrocitos tienen como función principal la formación de vainas de mielina, acelerando la conducción de los potenciales de acción. Además, se ha demostrado que contribuyen al soporte metabólico del axón y a la remielinización, proceso clave en el curso de la EM (Chamberlain et al., 2016).



*Figura 2. Interacciones de las células gliales con las neuronas y los vasos sanguíneos que las rodean. Los oligodendrocitos aceleran la conducción mediante la formación de vainas de mielina. La microglía protege al cerebro de daños y agentes patógenos. Los astrocitos facilitan las conexiones interneuronales y participan en procesos metabólicos. Tomado de Allen et al., 2009*

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria y neurodegenerativa del SNC caracterizada por procesos de desmielinización que conducen a distintos grados de daño axonal y alteraciones en los oligodendrocitos y sus precursores (Thompson et al., 2018). La causa subyacente aún está por determinar, pero parece ser de naturaleza autoinmune y verse agravada por la exposición a factores ambientales y predisposición genética del individuo. Dentro de las enfermedades desmielinizantes, la EM es la única que no está clasificada como enfermedad rara, ya que afecta a un total de 2.8 millones de personas en el mundo, considerándose la enfermedad del SNC que

origina más casos de discapacidad permanente en adultos jóvenes. Con relación al sexo, la prevalencia de la EM en mujeres es el doble que la de los hombres, alcanzando ratios de 4:1 en algunos países (Walton et al., 2020).

El origen de la EM es complejo y sigue siendo impreciso por la variabilidad de la enfermedad en cada individuo. Tras estudiar la influencia de distintos factores de riesgo en la etiología, se ha concluido que la EM aparece más frecuentemente en personas con perfiles genéticos susceptibles afectadas por diversos factores ambientales (Dendrou et al., 2015).

- **Factores genéticos:** La mayoría de los polimorfismos asociados a la EM aparecen en genes que codifican moléculas inmunológicas como, por ejemplo, interleucinas 2 y 7 (involucradas en la activación y proliferación de células T) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Taşan et al., 2015). Estos datos sugieren que la susceptibilidad genética para desarrollar EM es de naturaleza poligénica e involucra principalmente procesos del sistema inmune.
- **Factores ambientales:** El riesgo de desarrollar EM también está altamente influenciado por factores ambientales. Entre ellos se encuentran la obesidad, latitud geográfica (mayor incidencia en altas latitudes), niveles séricos de vitamina D bajos, infecciones virales (principalmente por el virus de Epstein–Barr) y exposición al tabaco, siendo estos tres últimos los que cuentan con mayor evidencia científica (Ghasemi et al., 2017). Por un lado, los niveles de vitamina D son de gran interés por ser un factor modificable y por su influencia sobre la progresión y actividad de la enfermedad. El efecto antiinflamatorio de la vitamina D3 sobre las células del sistema inmune y su capacidad de activar la apoptosis de linfocitos autorreactivos, justifican la importancia de esta vitamina en la EM (Miclea et al., 2020). Igualmente, estudios sobre la posible asociación entre la infección por el virus de Epstein-Barr y la EM muestran que la infección por este virus aumenta significativamente el riesgo de padecer la enfermedad (Bjornevik et al., 2022). Por otro lado, estudios epidemiológicos muestran que el tabaco acelera el desarrollo y progresión de la enfermedad. El efecto irritante del humo del tabaco puede provocar una cascada proinflamatoria que deriva en inflamación crónica y procesos autoinmunes tras exposición a largo plazo. Además, contiene moléculas neurotóxicas como monóxido de carbono, cianato y óxido nítrico (Degelman y Herman, 2017).

En cuanto a la sintomatología, varía entre pacientes y entre las diferentes fases de la enfermedad de un mismo paciente. La variabilidad está relacionada con la localización de las lesiones desmielinizantes y con las propiedades de conducción que hayan sido alteradas a causa del daño



axonal. Aunque las lesiones están diseminadas y afectan a diversas partes del SNC, hay determinadas zonas donde son más abundantes como en el nervio óptico, el tronco cerebral y la médula (Reich et al., 2018). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son debilidad, fatiga, ataxia, alteración de la sensibilidad (parestesias y disestesias), vértigo, trastornos visuales como neuritis óptica y diplopía, déficit motor, deterioro cognitivo y signos cerebelosos (disartria, inestabilidad en la marcha o incoordinación motora) (Hunter, 2016).

La enfermedad comienza, en la mayoría de los casos, con el Síndrome Neurológico Aislado que corresponde a un episodio agudo de desmielinización (Benitez Fernández, 2021). Para ser diagnosticado como EM, es importante demostrar que existe tanto diseminación espacial (lesiones localizadas en distintas zonas anatómicas del SNC) como dispersión en el tiempo (desarrollo o aparición de lesiones desmielinizantes separadas en el tiempo)(McGinley et al., 2021). Para confirmar el diagnóstico de EM, se aplican los criterios de McDonald 2017 descritos en la tabla 1.

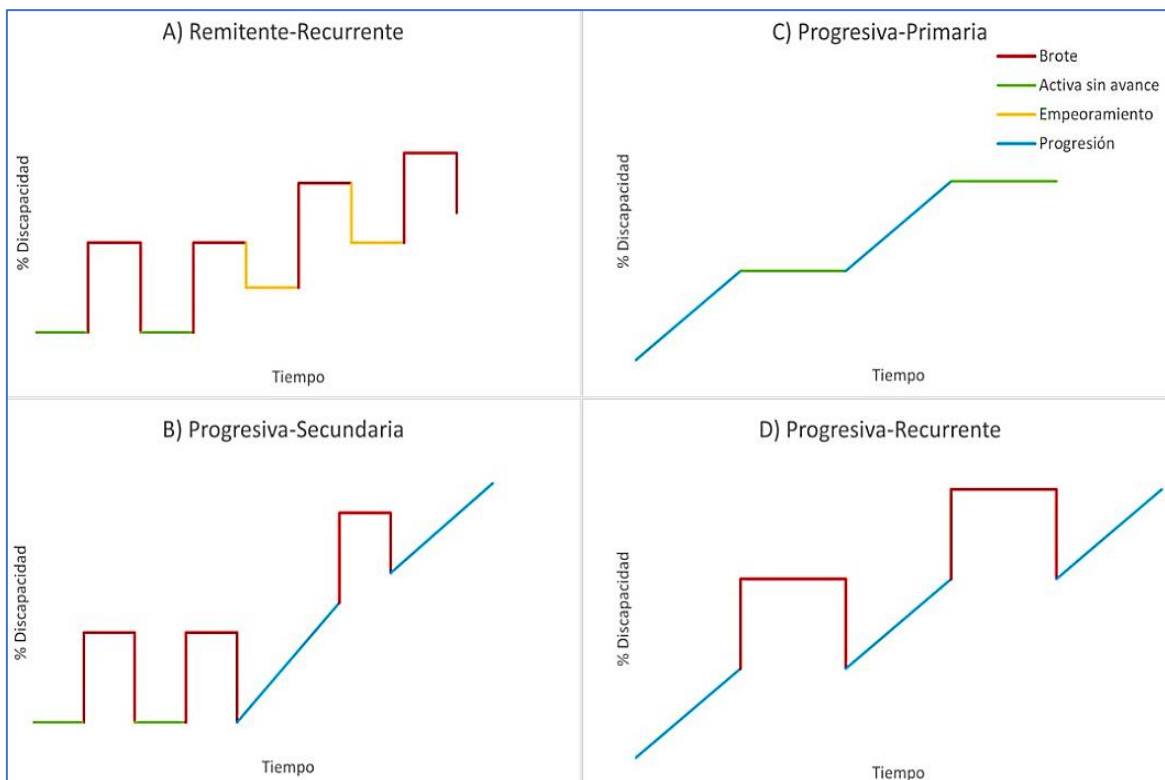
Forma Clínica	Brotos	Nº lesiones en RM	Datos adicionales necesarios
<b>Remitente- Recurrente</b>	> 2	> 2	Ninguno
	> 2	1 <sup>a</sup>	Ninguno
	> 2	1	Diseminación espacial demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevo brote que implica una zona del SNC diferente</li> <li>• RM</li> </ul>
	1	> 2	Diseminación temporal demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevo brote</li> <li>• RM</li> <li>• Detección de bandas oligoclonales en LCR</li> </ul>
	1	1	Diseminación espacial demostrada por un nuevo brote o RM y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación temporal demostrada por un nuevo brote o RM</li> <li>o</li> <li>• Detección de bandas oligoclonales en LCR</li> </ul>
<b>Primaria-Progresiva</b>  <i>Requiere un año de discapacidad progresiva independientemente del número de recaídas.</i>			Dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ lesión hipertensa T2 en regiones características de EM (periventricular, cortical o infratentorial)</li> <li>• ≥ 2 lesiones hipertensas T2 en la médula espinal LCR con bandas oligoclonales</li> </ul>

Tabla 1. Criterios de McDonald utilizados para diagnosticar la esclerosis múltiple (EM) como progresiva o recurrente según diseminación temporal y/o espacial. Abreviaturas: RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo. Modificado de McGinley et al., 2021.

<sup>a</sup> Además de una evidencia en la historia clínica de un ataque previo relacionado con una lesión en un área diferente.

Dado que las manifestaciones varían según el curso de la enfermedad, se pueden distinguir las siguientes formas clínicas (figura 3):

- **Remitente-recurrente (RR, figura 3A):** aproximadamente un 85% de los pacientes sufren esta forma clínica caracterizada por la aparición de brotes de disfunción neurológica donde surgen nuevos síntomas o empeoran los ya existentes. Estos brotes agudos se alternan con períodos de remisión total o parcial sin signos de progresión de la enfermedad (Benitez Fernández, 2021).
- **Progresiva-secundaria (PS, figura 3B):** alrededor del 65% de los pacientes diagnosticados con EM-RR desarrollarán una segunda fase en la que la degeneración axonal aumenta progresivamente dando lugar a un daño irreversible (Benitez Fernández, 2021).
- **Progresiva-primaria (PP, figura 3C):** en esta forma de EM se da un aumento progresivo y crónico de los síntomas desde el inicio con estabilizaciones esporádicas y ocurre en el 10 % de los casos de EM (Benitez Fernández, 2021).
- **Progresiva-recurrente (PR, figura 3D):** esta forma clínica aparece en el 5% restante y cursa con una afectación neurológica progresiva donde los brotes agudos aparecen desde el inicio (Benitez Fernández, 2021).



Las formas progresivas presentan baja respuesta a las terapias inmunomoduladoras empleadas actualmente. Asimismo, en la mayoría de los casos, la desmielinización crónica implica un inminente y rápido avance a estadios graves (Benitez Fernández, 2021). Por estos motivos, se necesitan nuevas estrategias de tratamiento para abordar la enfermedad de manera integral y que no solo alivien los síntomas, sino que también reviertan el daño neuronal y promuevan la recuperación funcional del paciente. La remielinización es uno de los objetivos terapéuticos más prometedores para solucionar esta problemática, por lo que este trabajo se basará en el análisis de dicho proceso y su aplicación en el tratamiento de la EM.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo bibliográfico es recopilar y analizar la información más relevante sobre los mecanismos y terapias implicados en la promoción de la remielinización en la EM. Para ello, se pretende abordar los siguientes objetivos específicos:

- 1) Analizar las causas y consecuencias de la desmielinización en la EM.
- 2) Revisar los avances más recientes sobre los mecanismos celulares y moleculares que regulan la remielinización en el sistema nervioso central y su papel en la recuperación de la función neurológica.
- 3) Identificar los diferentes enfoques terapéuticos que promueven la remielinización incluyendo fármacos disponibles y terapias emergentes.
- 4) Discutir las perspectivas y oportunidades futuras en la investigación de la remielinización.

Con este trabajo, se espera contribuir a mejorar la comprensión de la importancia de la remielinización en la EM y proporcionar una visión actualizada de los avances en el desarrollo de terapias para promover este proceso regenerativo en los pacientes con esta enfermedad.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo de fin de grado sobre la remielinización en la EM, se utilizaron diversas fuentes de información, tales como bases de datos electrónicas (PubMed, Google Scholar, Science Direct), revistas científicas y libros de referencia. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo utilizando términos clave: “remyelination”, “myelin”, “demyelination”, “multiple sclerosis”, “OPCs”, “oligodendrocyte”, “glial cells”, “treatment”, “cell therapies”.

Los criterios de inclusión de los estudios seleccionados fueron: (1) investigaciones preclínicas o clínicas que aborden la remielinización y la EM, (2) estudios que evalúen la eficacia de los tratamientos de remielinización y (3) estudios que proporcionen datos sobre los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la remielinización. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: (1) estudios que no estuvieran disponibles en inglés o español, (2) estudios publicados antes de 2000, (3) estudios que presentaran un nivel de evidencia insuficiente.

Los datos de los estudios seleccionados se extrajeron y analizaron en función de los objetivos del trabajo. En resumen, la metodología empleada se basó en una búsqueda sistemática de la literatura científica, una selección crítica de los estudios relevantes y un análisis de los datos obtenidos.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Procesos de mielinización fisiológica y desmielinización patológica en EM**

Para comprender las diferentes estrategias de tratamiento, es necesario conocer con detalle el mecanismo fisiológico de mielinización y el proceso de desmielinización en la EM.

Aunque son diferentes, los procesos de mielinización durante el desarrollo y remielinización tienen numerosos aspectos comunes. Es importante saber que, aunque la mielinización ocurre hasta los 20 años de forma general, se han observado ciertas regiones del SNC donde continúa generándose mielina posteriormente (Williamson y Lyons, 2018). Los oligodendrocitos, encargados de la formación de mielina, pueden sobrevivir durante décadas en el humano. De hecho, en algunas zonas como la corteza se producen oligodendrocitos nuevos durante toda la vida (Hughes y Stockton, 2021). El proceso de mielinización es complejo y está regulado espacial y temporalmente por señales intrínsecas y extrínsecas, moduladas por hormonas, citoquinas, factores de crecimiento y receptores de membrana, entre otros. Para simplificar, la mielinización puede dividirse en las siguientes etapas: (1) origen, proliferación y migración de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs); (2) diferenciación de OPCs en oligodendrocitos maduros; (3) extensión de membrana y envoltura del axón y (4) compactación de la mielina (Williamson y Lyons, 2018).

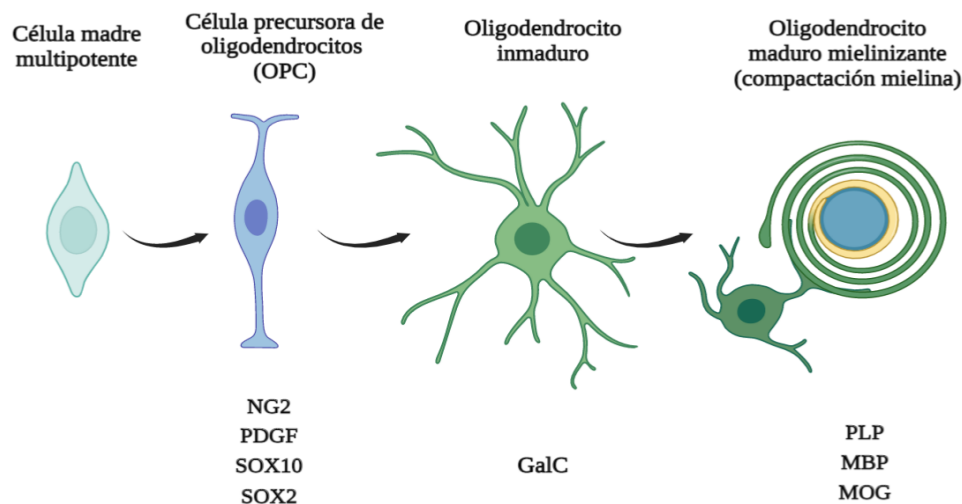


Figura 4. Proceso de maduración de oligodendrocitos y compactación de la mielina junto con los marcadores celulares específicos de cada fase. Abreviaturas: NG2, neuroglucano condroitin sulfato 2; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; SOX-10, factor de transcripción SRY HMG-box 10; SOX-2, factor de transcripción SRY HMG-box 2; GalC, galactocerebrósido C; PLP, proteína proteolípida; MBP, proteína básica de mielina; MOG, glicoproteína oligodendrocítica de mielina. Elaboración propia con BioRender.

La oligodendrogénesis comienza en las fases finales del desarrollo embrionario, cuando células madre multipotentes se convierten en OCPs, las primeras células específicas del linaje oligodendroglial. Estas células con gran capacidad migratoria y proliferativa expresan diferentes marcadores genéticos según la madurez de la célula. Inicialmente, las OPCs expresan NG2 (neuroglucano condroitin sulfato), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los factores de transcripción SOX-10 y SOX-2 (del inglés sex-determining region Y-related HMG-box 10 y 2) (Hughes y Stockton, 2021). Tras la migración y diseminación a distintas regiones del SNC, las OCPs se diferencian en pre-oligodendrocitos y, posteriormente, en oligodendrocitos inmaduros caracterizados por la expresión de galactocerebrósido C (GalC). El siguiente paso del proceso consiste en la maduración y conversión en oligodendrocitos con capacidad mielinizante. En esta etapa, dados los estímulos adecuados, los oligodendrocitos maduros comenzarán a producir componentes básicos de la mielina como la proteína proteolípida (PLP), la proteína básica de mielina (MBP) y la glicoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) (Quan et al., 2022). Posteriormente, mediante la extensión de sus membranas plasmáticas, generan las vainas de mielina alrededor de determinados axones. Aunque los oligodendrocitos tienen la capacidad intrínseca de formar la estructura básica de la mielina por sí solos, se ha demostrado que necesitan señales adicionales para alcanzar los modelos de mielinización tan complejos y selectivos que se ven en el SNC (Osso y Chan, 2017). De hecho, aún está por determinar qué factores modulan el grado de diferenciación de las OPCs, la selección del axón a mielinizar y su diámetro. Numerosas investigaciones sugieren que los propios axones pueden secretar neurotransmisores y factores de crecimiento implicados en la regulación del proceso de

mielinización (Osso y Chan, 2017). Finalmente, las vainas de mielina deben estar compactadas para asegurar la funcionalidad y protección del axón. La compactación comienza con la adhesión de la MBP a la superficie de la membrana de dos células adyacentes. Esta unión neutraliza las cargas negativas de los fosfolípidos de membrana, permitiendo así el acercamiento de ambas bicapas lipídicas que darán lugar a vainas de mielina enrolladas en forma de cremallera (Stadelmann et al., 2019).

El proceso de mielinización es eficiente durante toda la vida del individuo, pero, en condiciones patológicas como la EM, puede producirse la destrucción de las vainas de mielina o desmielinización. Para contrarrestar esta pérdida, el organismo activa un proceso regenerativo conocido como remielinización que es capaz de restaurar el daño causado. Mediante la identificación de placas remielinizantes conocidas como “shadow plaques”, se ha demostrado que la remielinización ocurre durante las diferentes fases de la enfermedad (figura 5A). Sin embargo, si la desmielinización se mantiene y la remielinización falla, los axones quedarían expuestos de forma prolongada, produciendo una degeneración neuronal (figura 5B). Este daño en el axón implica una mayor pérdida de funcionalidad neuronal y, con ello, un mayor grado de discapacidad (Lassmann, 2018).

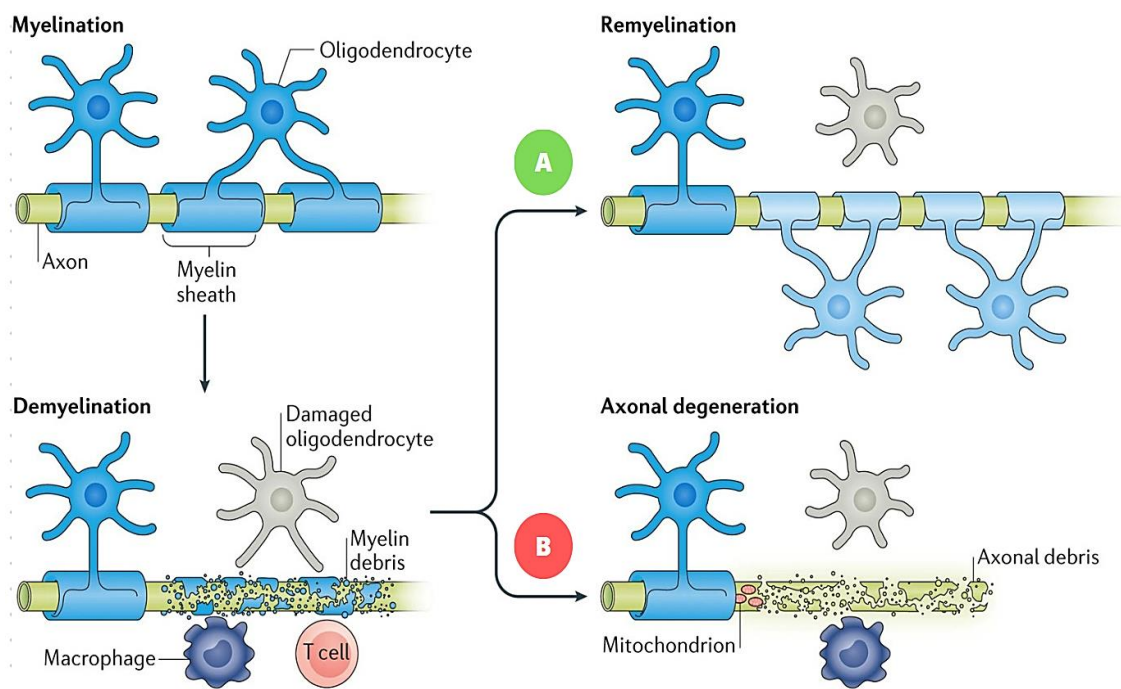


Figura 5. Proceso de desmielinización donde los oligodendrocitos resultan dañados y se produce la pérdida de vainas de mielina. (A) Inicialmente, el axón permanece intacto, permitiendo que los oligodendrocitos sanos comiencen la remielinización de forma natural. (B) En cambio, si la remielinización falla, las vainas de mielina no se restauran, lo cual conlleva un transporte axonal ineficiente y un déficit energético que dará lugar finalmente a la degeneración total del axón. Tomado de Franklin et al., 2017.



El proceso patológico de la EM se caracteriza por una combinación de inflamación, desmielinización, neurodegeneración y múltiples cicatrices escleróticas en forma de gliosis que pueden aparecer de forma localizada o diseminada en las sustancias blanca y gris. Estas áreas de desmielinización reflejan una pérdida de mielina y oligodendrocitos en la que los axones se conservan parcialmente según el paciente y el grado de lesión (Lassman, 2018).

Aunque se conoce el origen multifactorial de la EM y los principales procesos implicados, aún existe controversia respecto a cuál es el evento patogénico primario (figura 6). Por un lado, investigadores como Lassman et al. (2018) proponen la inflamación como detonante inicial de la desmielinización y del daño axonal (figura 6A), mientras otros autores sugieren que la enfermedad comienza con un episodio primario de neurodegeneración que es modificado y/o amplificado por una inflamación secundaria (figura 6B) (Stys et al., 2012). A lo largo de la historia, la teoría más aceptada ha sido que la EM se inicia por un trastorno inflamatorio mediado por células inmunitarias autorreactivas que se infiltran en el SNC y atacan a las vainas de mielina dando lugar a gliosis y neurodegeneración crónica. Estos autores definen la EM como una enfermedad autoinmune inflamatoria primaria que deriva en un proceso de degeneración neuronal secundario (Bar-Or et al., 2021).

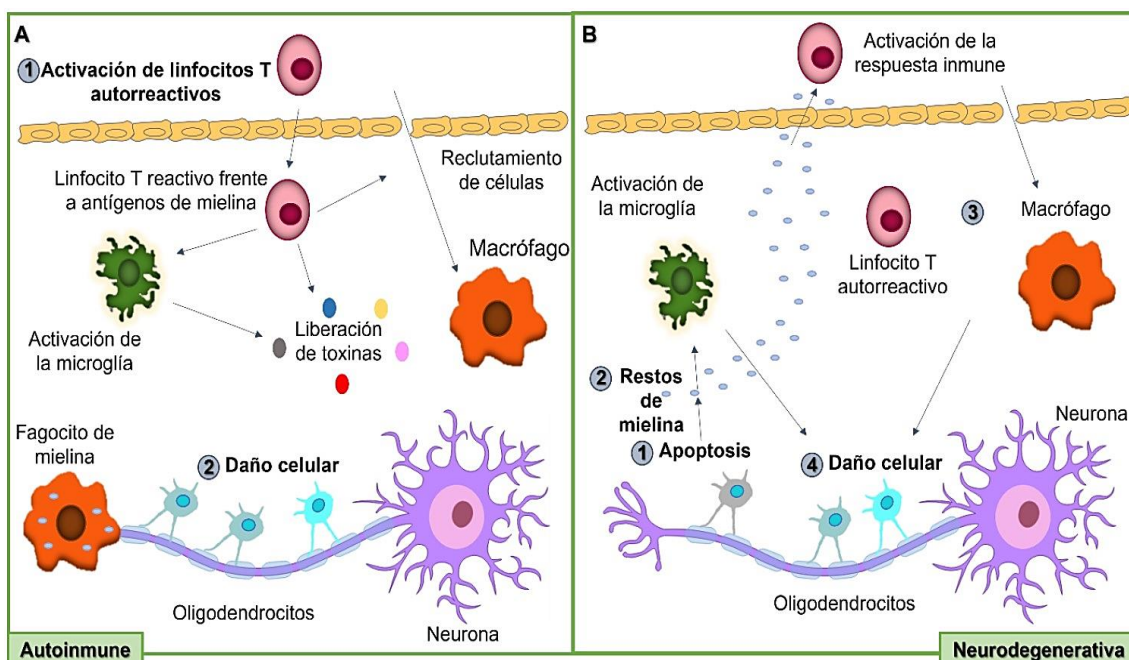


Figura 6. Patogénesis de la esclerosis múltiple (EM). (A) Hipótesis autoinmune: La respuesta inflamatoria en el SNC es causada por la activación de linfocitos T autorreactivos que liberan toxinas y activan a la microglía y macrófagos, lo que finalmente produce daño celular en los oligodendrocitos, desmielinización y degeneración axonal. (B) Hipótesis neurodegenerativa: El proceso comienza con la apoptosis de oligodendrocitos y la consecuente pérdida de las vainas de mielina. Los restos de mielina son los causantes de la activación de la respuesta inflamatoria y de células inmunitarias que acaban ocasionando daño neuronal. Tomado de Benitez Fernández, 2021.

Se ha demostrado que la desmielinización y neurodegeneración están relacionadas con procesos inflamatorios durante todas las fases de la enfermedad (Lassmann, 2019). De hecho, aunque las lesiones iniciales están compuestas principalmente por macrófagos y células de la microglía activadas, también se han observado pequeños infiltrados inflamatorios con células inmunitarias tipo T y tipo B en el espacio perivascular próximo al área dañada (Dendrou et al., 2015). Sin embargo, la baja proporción de linfocitos autorreactivos sugiere que la desmielinización no está causada por una acción directa de estas células sobre la mielina, sino más bien por la producción de un factor soluble que causa daño en el tejido a través de la activación glial (Lassmann, 2018). A su vez, se ha comprobado que la desmielinización y la neurodegeneración no son causadas exclusivamente por la inflamación, sino que existen otros mecanismos más complejos involucrados. Además de la inflamación mediada por la microglía, los atrociitos y las células inmunitarias autorreactivas, también parecen estar involucrados otros factores que conllevan una pérdida de soporte metabólico neuronal (Pegoretti et al., 2020). En este mismo contexto, varios investigadores señalan que el estrés oxidativo es un factor clave, especialmente en pacientes con EM progresiva (Thompson et al., 2018). La acumulación de hierro en el cerebro y otros factores relacionados con el envejecimiento parecen contribuir a la acumulación de especies reactivas de oxígeno. El aumento de estrés oxidativo puede generar daño mitocondrial y déficit energético en el axón, provocando la pérdida del soporte trófico de la neurona (Pegoretti et al., 2020). Esta lesión neuronal tiene como consecuencia la acumulación de glutamato (el principal neurotransmisor excitatorio del SNC) y la redistribución de canales iónicos que, en último lugar, conducen a un desequilibrio iónico (Dendrou et al., 2015). En este caso, una alta susceptibilidad de los oligodendrocitos al daño oxidativo sería la causa de la desmielinización y apoptosis, lo cual apoya la hipótesis de que la EM tiene una base de neurodegeneración primaria. Por el contrario, se ha comprobado que el estrés oxidativo también puede ser originado por la cronificación del propio proceso inflamatorio y por la cascada oxidativa resultante de la activación glial, lo cual respalda de nuevo la hipótesis autoinmune (Pegoretti et al., 2020).

En conclusión, debido a la complejidad y variabilidad de la patogénesis de la EM, cada vez más autores están adoptando una nueva perspectiva en la que, en lugar de distinguir dos fases independientes y temporalmente organizadas (inflamación y neurodegeneración), explican la patogenia como una combinación de ambos mecanismos a lo largo de toda la enfermedad (Steinman y Zamvil 2016; Lassmann 2019). Este nuevo punto de vista implica que los protocolos de tratamiento actuales, enfocados en bloquear únicamente mediadores inflamatorios e inmunitarios, deben incluir fármacos que disminuyan o frenen la neurodegeneración. Una de las

vías con mayor potencial para restaurar la funcionalidad neuronal y proteger los axones es la remielinización.

## **4.2. Remielinización**

### **4.2.1. Importancia de la remielinización en la EM**

La importancia y urgencia de encontrar fármacos que promuevan la remielinización es crucial no sólo por la gravedad de los efectos de la desmielinización en el SNC, sino también por los múltiples efectos beneficiosos del propio proceso regenerativo. La remielinización puede mejorar la conductividad axonal, reducir la inflamación, así como promover la supervivencia de las neuronas, lo que puede resultar en una recuperación funcional de significativa de los pacientes (Lubetzki et al., 2020). En primer lugar, provoca la reorganización de los canales de sodio en los nodos de Ranvier, restableciendo la conducción saltatoria y, con ello, la transmisión rápida del potencial de acción (Crawford et al., 2013). Adicionalmente, se han realizado estudios en modelos animales que destacan el papel neuroprotector de la remielinización en la esclerosis múltiple. Por ejemplo, en un estudio de Irvine et al., (2008) se observó un menor grado de degeneración axonal en zonas donde se produjeron "shadow plaques" (placas de remielinización). Este efecto neuroprotector podría deberse a la restauración del aporte de metabolitos al axón por parte de los oligodendrocitos (Irvine et al., 2008). Tras la alteración del metabolismo oxidativo que ocurre en la desmielinización, estas células pueden transferir lactato al axón mediante transportadores de monocarboxilato, promoviendo así la producción de ATP y mejorando la función axonal (Jolanda Münzel et al., 2013). El estudio realizado por Zambonin et al., (2011) también evidencia un aumento en el número de mitocondrias disponibles en el axón para compensar la gran demanda energética producida por la desmielinización (Zambonin et al., 2011). Por otra parte, se ha observado que la remielinización tiene efectos a largo plazo en la promoción de la plasticidad neuronal. Es decir, aumenta la capacidad de los oligodendrocitos de remodelar las vainas de mielina incrementando su número o grosor en respuesta a actividad axonal u otras señales. Este hallazgo está respaldado por un estudio que demostró que el aprendizaje motor puede verse limitado si disminuye el número de OPCs alrededor de las lesiones (Franklin et al., 2017). Además, recientemente se ha comprobado que la remielinización puede prevenir el daño neuronal en los tejidos adyacentes (Ricigliano et al., 2022). Todos los datos mencionados sugieren que la remielinización es una estrategia prometedora para asegurar la integridad axonal y restaurar la función neuronal en la EM. Para avanzar en el desarrollo de terapias que promueven la remielinización, es fundamental comprender en detalle los mecanismos y procesos que rigen la regeneración de la mielina.

Las zonas de remielinización o “shadow plaques” requieren la presencia de oligodendrocitos cerca del axón que está en proceso de reparación. El origen de estos oligodendrocitos remielinizantes ha sido motivo de controversia en los últimos años. Debido al rol de las OPCs en la mielinización fisiológica, se cree que también son la fuente principal de oligodendrocitos maduros en el proceso regenerativo. De hecho, se ha demostrado que las OPCs trasplantadas en áreas previamente desmielinizadas pueden llevar a cabo la remielinización de forma eficiente (Hughes et al., 2021). Igualmente, algunos estudios han observado que la migración de las OPCs al tejido desmielinizado ocurre antes de que aparezcan oligodendrocitos nuevos, lo cual sugiere que las OPCs son las principales células responsables de la remielinización (Caprariello et al., 2022). Por otra parte, las células madre de la zona subventricular (SVZ) también pueden generar nuevos oligodendrocitos si la desmielinización ocurre en áreas cercanas como el cuerpo caloso. De hecho, se ha comprobado que las vainas producidas por progenitores de la SVZ tienen mayor grosor y funcionalidad (Franklin et al., 2017). Por otro lado, la contribución de oligodendrocitos ya existentes en la regeneración de las vainas de mielina sigue siendo objeto de debate. Aunque se ha demostrado su contribución a la remielinización en modelos experimentales de animales, como el estudio de Duncan et al., (2018), todavía se requiere una mayor comprensión del papel que desempeñan (Duncan et al., 2018). Recientes avances en técnicas de detección aplicadas sobre las zonas de remielinización pueden proporcionar nuevos datos sobre este tema y aclarar la incógnita sobre las células responsables de la remielinización para poder desarrollar estrategias terapéuticas efectivas y precisas.

Dado que la hipótesis que identifica a las OPCs como la fuente principal de células remielinizantes es la más predominante, la mayoría de los autores asumen esta teoría para explicar el desarrollo del proceso regenerativo. Las fases de la remielinización están bien definidas y consisten en: activación de OPCs, reclutamiento de OPCs en la zona dañada y diferenciación en oligodendrocitos remielinizantes (figura 7). En primer lugar, la activación de progenitores se basa en un conjunto de cambios morfológicos y genéticos en los que las OPCs pasan de estado inactivo a regenerativo (Franklin et al., 2017). La microglía y los astrocitos, que se activan en respuesta a las alteraciones homeostáticas producidas por la desmielinización, son los principales mediadores de esta fase, aunque también participan en las siguientes etapas (Glezer et al., 2006). Una vez activadas, las OPCs se vuelven más sensibles a factores quimiotácticos y mitógenos, como el PDGF, que inducen la proliferación y migración de estas células, lo cual corresponde a la fase de reclutamiento (Murtie et al., 2005). En este momento, tiene lugar la división celular y colonización de las áreas desmielinizadas, asegurando así una gran población de precursores de oligodendrocitos que repararán la zona. Para ello, las OPCs

inician la diferenciación a oligodendrocitos maduros y, tras entrar en contacto y seleccionar el axón dañado, expresan proteínas que generan la membrana de mielina alrededor de él. El proceso concluye con la formación de múltiples capas de mielina compactadas, al igual que en el proceso de mielinización explicado anteriormente (Crawford et al., 2013).

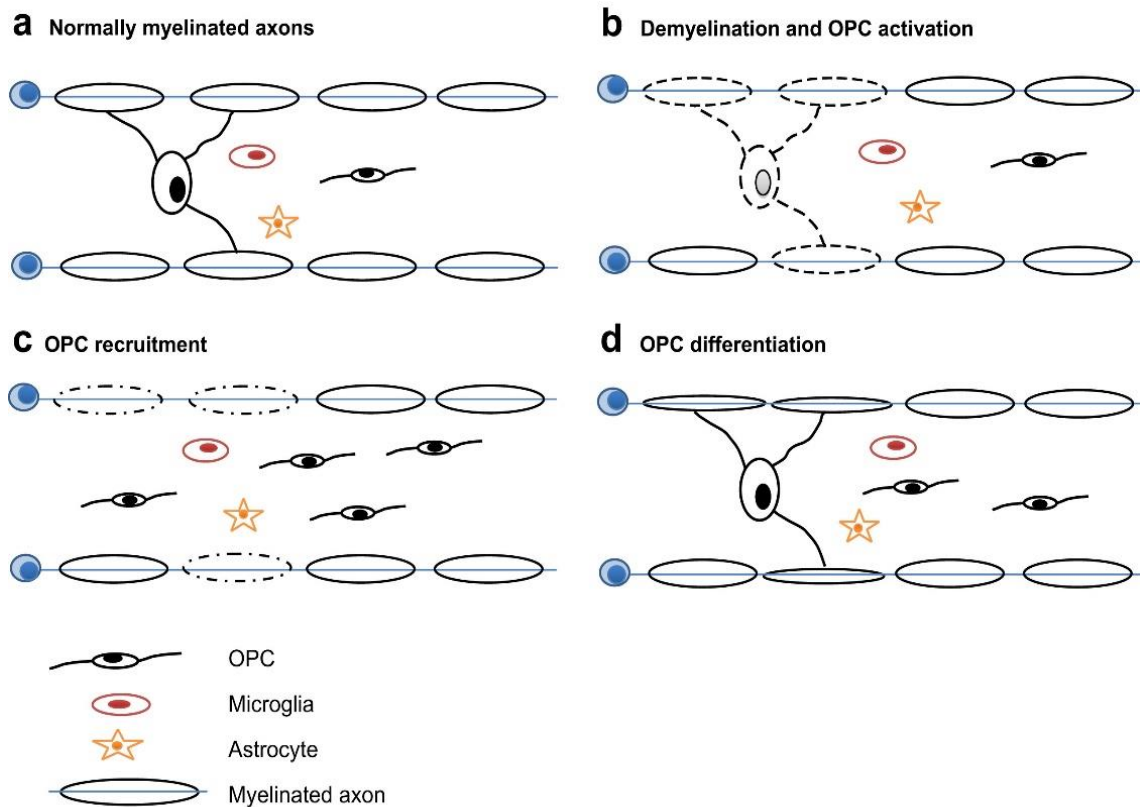


Figura 7. Fases del proceso de remielinización y células que participan. (A) Los oligodendrocitos se encargan del soporte trófico y metabólico del axón en condiciones fisiológicas. (B) En respuesta a una lesión desmielinizante y/o cambios en la homeostasis de las vainas de mielina, la microglía y astrocitos llevan a cabo la activación de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) para continuar con la fase de reclutamiento. (C) Esta etapa incluye la proliferación y migración a la zona dañada. (D) Finalmente, tiene lugar la diferenciación en oligodendrocitos maduros que generarán las vainas de mielina. Tomado de Crawford et al., 2013.

A lo largo de los años se han identificado numerosas moléculas que modulan tanto positiva como negativamente las fases de la remielinización. La mayoría de los agentes que regulan el proceso son comunes a los que participan en la mielinización fisiológica, por ejemplo, el PDFG, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 o IGF-1 (del inglés "Insulin-like Growth Factor 1") y el factor de crecimiento de fibroblastos o FGF (del inglés "Fibroblast Growth Factor") (Lubetzki et al., 2020). Dado que algunos de los factores intervienen en varias fases del proceso simultáneamente, es importante determinar cómo y cuándo actúan para establecer objetivos terapéuticos que puedan promover la remielinización a distintos niveles. Por ello, más adelante se analizarán aquellas moléculas moduladoras de la remielinización que muestran mayor potencial como dianas terapéuticas. Además, también intervienen otros factores de expresión, factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas que son producidos por la microglía, macrófagos o

astrocitos en respuesta a la lesión, demostrando la importancia de la respuesta inflamatoria en el proceso regenerativo.

#### **4.2.2. Sistema inmune e inflamación en la remielinización**

El rol del sistema inmune en la EM es comúnmente asociado a la patogenia. No obstante, existe un gran número de estudios que muestran que la respuesta inflamatoria y la participación del sistema inmune innato son cruciales para un proceso regenerativo eficiente (Lassmann 2018; Cunha et al., 2020). Las células del sistema inmune cuentan con una variedad de sensores capaces de detectar cambios en las áreas lesionadas y generar la respuesta inflamatoria adecuada para restaurar la homeostasis (Prinz et al., 2021). Es esencial que esta respuesta esté regulada con precisión en términos de tiempo y magnitud para evitar efectos secundarios negativos, ya sea por una inflamación excesiva o por una respuesta regenerativa insuficiente. En caso de daño agudo, las primeras células inmunitarias que llegan activan inmediatamente un mecanismo básico de reparación de tejido seguido de una respuesta más precisa y específica que se adapta a la ubicación y el contenido de las lesiones (Franklin y Simons, 2022). Las principales células que regulan estos mecanismos son los macrófagos derivados de monocitos y la microglía, aunque se ha descubierto que los astrocitos también desempeñan un papel en este proceso (Rawji et al., 2020; Prinz et al., 2021). Debido a la similitud funcional entre los macrófagos y la microglía, resulta complicado establecer diferencias claras entre ambas células. Por consiguiente, al describir los mecanismos pro-remielinizantes, se abordarán de manera indistinta.

##### **4.2.2.1. Papel de la microglía en la remielinización**

Cuando se detecta una lesión, la microglía se activa y experimenta cambios morfológicos y funcionales, lo que le lleva a la expresión de genes implicados en la fagocitosis, la secreción de factores regenerativos y la remodelación de tejidos (Lloyd y Miron, 2019). Durante mucho tiempo se creyó que esta respuesta era bifásica y se limitaba a dos estados de activación: la “activación clásica” o M1 y la “activación alternativa” o M2 (Franklin y Ffrench-Constant, 2017). En cambio, recientemente se ha demostrado una mayor heterogeneidad en la reactividad microglial, al detectarse muchos más estados celulares dependiendo de la fase de la remielinización en la que se encuentren. Por ejemplo, durante el reclutamiento de OPCs predominan fenotipos de microglía proinflamatorios que son sustituidos por estadios pro-regenerativos en la fase de diferenciación (Franklin y Simons, 2022). Los estados proinflamatorios producen citoquinas como interleucina-1b y TNF- $\alpha$  que, inicialmente, actúan



como factores quimiotácticos favoreciendo la migración de OPCs (Quan et al., 2022). Sin embargo, se ha observado que la persistencia de estos estados proinflamatorios puede interferir con la remielinización (Franklin y Simons, 2022). Por lo tanto, para asegurar la continuidad del proceso regenerativo, es importante comprender los mecanismos de activación microglial que promueven la transición hacia estados que generen citoquinas antiinflamatorias. En resumen, se ha demostrado que la cascada inflamatoria inicial es esencial para la activación de la microglía y su papel en los procesos que favorecen una remielinización adecuada y efectiva. Estos procesos incluyen: la eliminación y degradación de residuos de mielina, la promoción de las fases de reclutamiento y diferenciación de OPCs, así como la regulación de la matriz extracelular (figura 8) (Lloyd y Miron, 2019).

La función principal de los macrófagos y microglía es el aclaramiento de restos de mielina dañada a través de la fagocitosis. De hecho, se ha observado una relación entre la eficiencia de la remielinización y la cantidad de macrófagos que contienen restos celulares tras la desmielinización, lo que demuestra la trascendencia de este mecanismo (Prinz et al., 2021). Es importante destacar que la mielina dañada, además de no ser funcional, contiene factores de crecimiento que inhiben el reclutamiento y diferenciación de OPCs. Por lo tanto, es imprescindible retirarla del espacio extracelular para evitar que limite la regeneración. El proceso de eliminación de la mielina dañada implica su detección y fagocitosis por parte de macrófagos y microglía. Luego, la mielina es degradada en lisosomas y metabolizada principalmente a través de rutas del metabolismo lipídico dado su alto contenido en colesterol. En estas vías intervienen receptores como el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), el receptor X retinoide (RXR) y el receptor X hepático (LXR), luego la regulación de estos receptores podría ser un objetivo terapéutico efectivo para promover la remielinización (Franklin y French-Constant, 2017; Franklin y Simons, 2022).

Además de la limpieza de restos celulares, la microglía y los macrófagos también favorecen la remielinización mediante la promoción de la supervivencia, activación, reclutamiento y diferenciación de OPCs. Entre las múltiples moléculas secretadas por la microglía que participan en estos procesos se incluyen citoquinas (TNF- $\alpha$ , activin A, interleucina-1b e interleucina-4), quimioquinas (CXCL-1 y CXCL-12), factores de crecimiento (IGF-1, FGF-2 y PDGF-A) y otras moléculas como galactina-3 y semaforina-3F (Franklin y Simons, 2022; Quan et al., 2022).

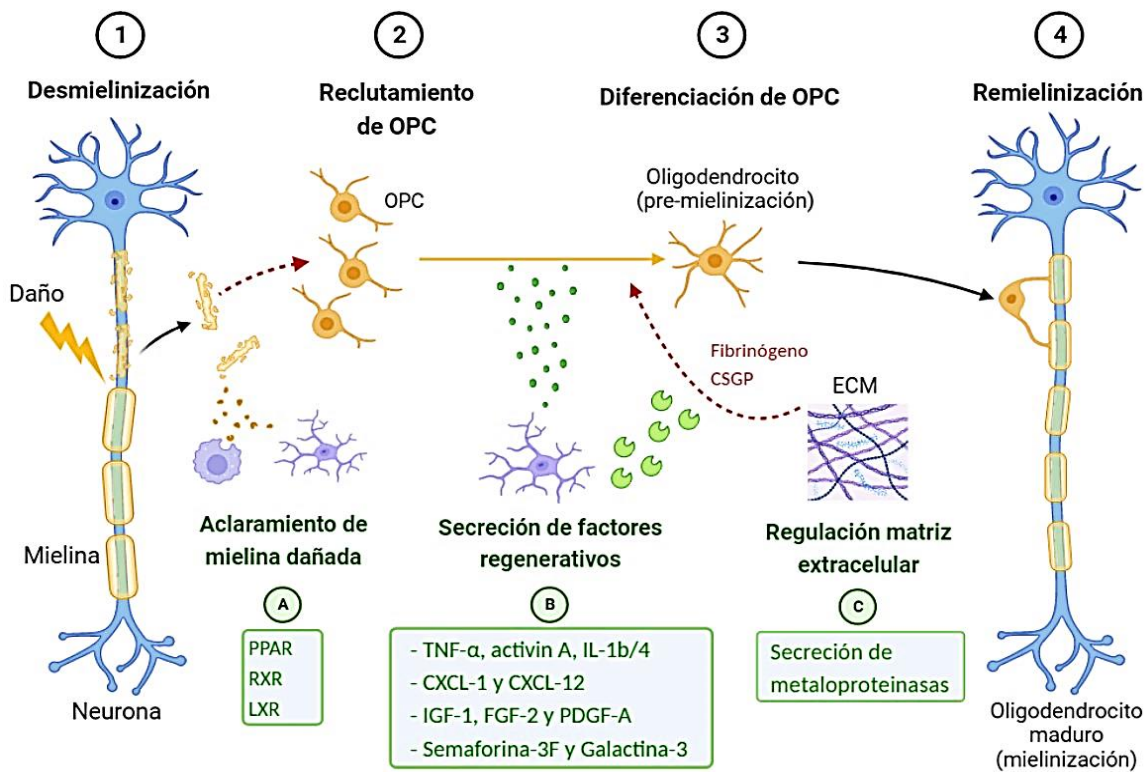


Figura 8. Resumen de las funciones de la microglía que facilitan la remielinización actuando en distintas fases del proceso y los receptores y/o moléculas que intervienen. (A) Eliminación de los restos de mielina dañada que limitan el reclutamiento y diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs). (B) Secreción de factores como citoquinas, factores de crecimiento y quimioquinas que promueven el proceso regenerativo. (C) Modulación de la remodelación de la matriz extracelular mediante la secreción de proteasas que neutralizan sustancias inhibitorias excretadas en el proceso. Elaboración propia con BioRender.

Por último, el sistema inmune regula de forma semejante el proceso de remodelación de la matriz extracelular (ECM), que coincide con la fase de diferenciación de OPCs. Algunos componentes de la ECM, como el fibrinógeno o el CSBP (condroitín sulfato proteoglicano), inhiben la migración y diferenciación de las OPCs en oligodendrocitos. Se ha demostrado que la microglía y los macrófagos pueden degradar estas moléculas inhibitorias mediante la secreción de proteasas, como las metaloproteinasas, lo cual facilita la diferenciación y, finalmente, la remielinización (Miron, 2017).

En resumen, la coordinación de estos mecanismos conduce a una respuesta inflamatoria que favorece la regeneración, lo que subraya la contribución y la importancia del sistema inmunitario en la remielinización y plantea una posible vía de actuación de fármacos en el futuro.

#### 4.2.2.2. Papel de los astrocitos en la remielinización

Aunque los astrocitos no tienen capacidad inmunitaria per se, participan en vías de señalización del sistema inmune y en la sinapsis neuronal, lo que hace interesante analizar su función en la remielinización. Estas células gliales se activan cuando detectan daños en el tejido o cuando

reciben señales de citoquinas producidas por la microglía (Quan et al., 2022). Con respecto a la remielinización, los astrocitos participan en la fagocitosis de los restos de mielina al reclutar células microgliales en las áreas dañadas. Esto se demostró en un estudio con ratones donde la inactivación de astrocitos resultó en una disminución del aclaramiento de mielina (Skrípuletz et al., 2013). Adicionalmente, dado que los astrocitos son clave en el metabolismo del colesterol y su abastecimiento al SNC, es probable que también lo suministren a las OPCs, favoreciendo la formación de vainas de mielina (Rawji et al., 2020). Por otro lado, los astrocitos parecen tener un papel dual en la remielinización, ya que secretan factores tanto promotores como inhibidores del proceso. Por un lado, inducen la proliferación y diferenciación de OPCs mediante factores como PDGF-AA, FGF-2, IGF-1 y el factor neurotrófico ciliar, mientras que también liberan moléculas inhibitorias como endotelina-1 y fibronectina, las cuales han demostrado impedir el avance de la remielinización (Rawji et al., 2020; Quan et al., 2022).

Como resultado, los investigadores se esfuerzan por determinar si el papel de los astrocitos es más beneficioso o perjudicial en el proceso de remielinización. La complejidad de los mecanismos regenerativos y su delicada coordinación indican que los astrocitos tienen múltiples funciones dependiendo de la fase de la remielinización y las células con las que interactúen. La desincronización en el proceso de remielinización puede dar lugar a un efecto perjudicial de los astrocitos. Por lo tanto, es importante identificar los eventos que desencadenan esta desregulación y desarrollar estrategias para superarlos o prevenirlos.

#### **4.2.3. ¿Por qué falla la remielinización en la EM?**

Generalmente, el proceso de remielinización en el SNC adulto es eficiente y completo. Sin embargo, conforme avanza el curso de la EM, la regeneración de mielina falla y pierde eficacia, de forma que los axones desmielinizados quedan expuestos durante largos periodos de tiempo, volviéndose más susceptibles a la degeneración. El grado de empeoramiento clínico y de progresión de la enfermedad está directamente relacionado con la pérdida axonal y la neurodegeneración, llegando a ser irreversible (Franklin y Ffrench-Constant, 2017). Por ello, es fundamental investigar por qué acaba fallando la remielinización en la EM. Los motivos de que fracase son múltiples y varían entre diferentes pacientes dada la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que es complicado saber los mecanismos concretos implicados en cada caso. Aun así, los investigadores sugieren que la remielinización podría fallar por una desregulación de la respuesta inflamatoria, una deficiencia en el número de OPCs, así como defectos en el reclutamiento y/o en la diferenciación a oligodendrocitos maduros (Motavaf et al., 2017).

Adicionalmente, se ha demostrado que factores intrínsecos de la enfermedad y otros no relacionados con ella, como la edad, influyen en la capacidad de remielinización, siendo este último el principal desencadenante extrínseco. Como todo proceso regenerativo, la velocidad de disminuye progresivamente con el envejecimiento (Gingele et al., 2020). En resumen, comprender los mecanismos subyacentes que contribuyen al fracaso de la remielinización en la EM es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas que promuevan la regeneración de mielina y limiten la neurodegeneración. Se necesitan investigaciones adicionales para identificar objetivos terapéuticos específicos y abordar la heterogeneidad de la enfermedad en busca de tratamientos más efectivos para la EM.

### **4.3. Estrategias terapéuticas para promover la remielinización**

Los tratamientos actuales para la esclerosis múltiple (EM) se basan en fármacos inmunosupresores que previenen las recaídas y una mayor degeneración, pero no detienen el progreso de la enfermedad (Benitez Fernández, 2021). Por lo tanto, las investigaciones más recientes se enfocan en terapias neuroprotectoras y regenerativas, como la promoción de la remielinización, que puedan frenar el avance de la enfermedad e incluso revertir el daño. Entre las posibles estrategias terapéuticas que favorecen el proceso de remielinización, este trabajo se centrará en dos: (1) facilitar la presencia de células precursoras en la zona afectada (figura 9A) y (2) estimular la maduración de oligodendrocitos (figura 9B). A continuación, se describen algunas de las moléculas que regulan estos procesos y las investigaciones más recientes sobre su aplicación en la terapéutica.

#### **1) Facilitar la presencia de células precursoras:**

En primer lugar, es fundamental garantizar que haya un número suficiente de OPCs y que puedan llegar al lugar adecuado para llevar a cabo la remielinización del axón dañado. Para lograr esto, es necesario que los mecanismos de reclutamiento y proliferación se produzcan adecuadamente. Se han identificado diversas moléculas reguladoras que podrían ser dianas terapéuticas potenciales, como las semaforinas 3A, 3F y 4D, la sulfatasa-2 y el FGF-2, entre otras (Tepavčević y Lubetzki, 2022).

Las semaforinas pertenecen a una familia de moléculas que actúan como atrayentes y repelentes de OPCs. Se ha observado que la sobreexpresión de semaforina-3A y semaforina-4D en lesiones de enfermos con EM en diferentes estadios no solo impide el reclutamiento de OPCs en la zona desmielinizada, sino también inhibe su diferenciación a células maduras (Tepavčević y Lubetzki,

2022). Un anticuerpo anti-sema4D, Pepinemab, se está estudiando como posible candidato terapéutico y, aunque su efectividad aún está por determinar, un ensayo clínico en fase I en pacientes con EM ha demostrado su seguridad (Gharagozloo et al., 2022). Por otro lado, modelos experimentales murinos han demostrado que la semaforina-3F acelera tanto la migración y proliferación de OPCs como el ritmo de remielinización (Piaton et al., 2011). Estos descubrimientos respaldan la idea de que facilitar la presencia de los precursores y aumentar la densidad celular en la zona dañada mejora la velocidad de remielinización.

Otra molécula que parece estar elevada en las fases iniciales de la proliferación de OPCs es el FGF-2. Se ha demostrado que la señalización mediante los receptores de FGF (FGFR) es esencial para la proliferación y migración de OPCs hacia el sitio de la lesión, por lo que hay numerosas investigaciones en curso explorando el potencial de ciertos fármacos relacionados con el FGF (Murtie et al., 2005). Sin embargo, estudios recientes han revelado que los efectos de los moduladores de FGF pueden depender del subtipo específico de FGF y el receptor con el que interactúe, ya que se ha observado que la administración de inhibidores de FGFR bloquea la señalización de ciertos subtipos de FGF y permite que se active la respuesta regenerativa en las OPCs (Rajendran et al., 2021). Por ejemplo, en un estudio in vitro se ha observado que el tratamiento de oligodendrocitos con Dovitinib, un inhibidor del receptor de FGF, aumenta la producción de mielina y de factores neuroprotectores (Dentzien, 2022). Por lo tanto, aunque los moduladores de FGF ofrecen una promesa considerable para promover la remielinización, es necesario realizar más investigaciones y ensayos clínicos para determinar su eficacia y seguridad en diferentes contextos y condiciones específicas.

Finalmente, uno de los últimos moduladores de la migración identificados es la sulfatasa-2. Esta enzima actúa como inhibidor de la migración de OPCs y se ha detectado su ARNm tanto en OPCs como en oligodendrocitos cercanos a las lesiones desmielinizadas de pacientes con EM (Tepavčević y Lubetzki, 2022). La supresión de esta enzima parece crear las condiciones propicias para el reclutamiento y la diferenciación de OPCs, acelerando así el proceso de remielinización (Saraswat et al., 2021). Aunque todavía se está estudiando la efectividad de la aplicación de moléculas que bloqueen la acción de la sulfatasa-2 en el tratamiento de la EM, los resultados más recientes son prometedores.

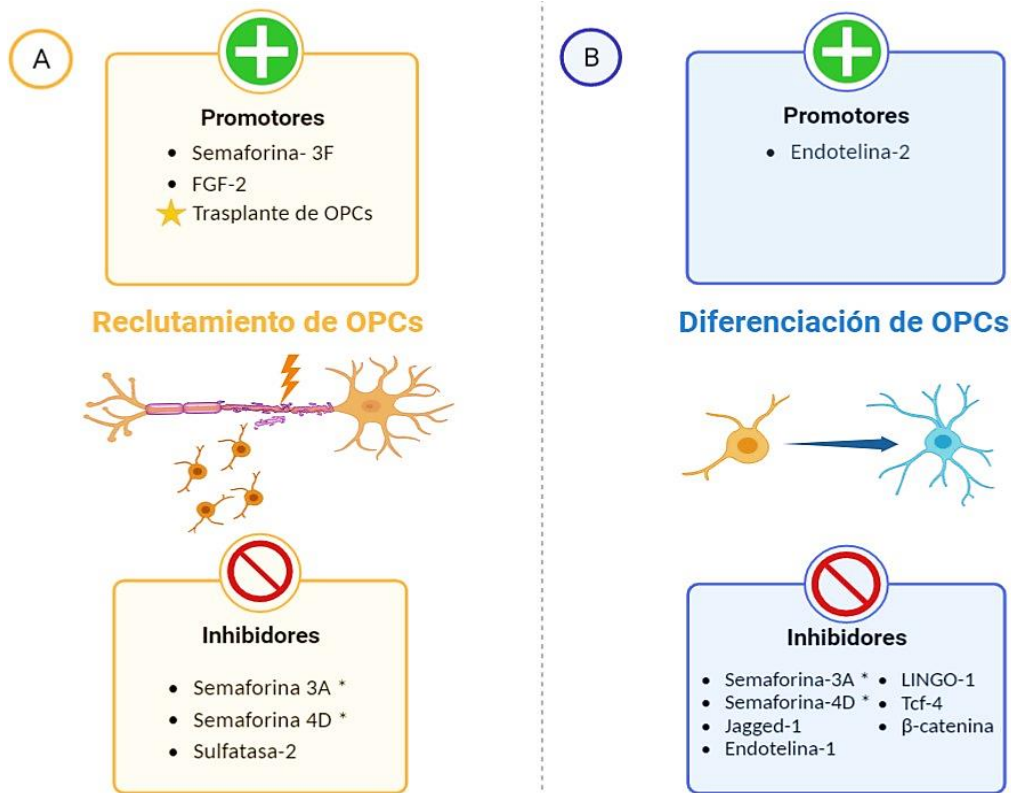


Figura 9. Dianas terapéuticas emergentes y estrategias prometedoras para fomentar la remielinización en la esclerosis múltiple (EM). (A) Promotores e inhibidores del reclutamiento de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) en la zona dañada (B) Promotores e inhibidores de la diferenciación a oligodendrocitos maduros. Abreviaturas: FGF-2, factor de crecimiento de fibroblastos 2; OPCs, células precursoras de oligodendrocitos; Tcf-4, factor de transcripción 4. \*Actúan sobre ambas fases del proceso. Elaboración propia con Biorender.

Por otro lado, dado que con la edad las OPCs se vuelven menos activas y eficientes en la generación de nuevas capas de mielina, ha surgido un abordaje terapéutico innovador basado en el trasplante de células madre o células progenitoras. Esta terapia tiene como objetivo reemplazar las células dañadas o perdidas en el SNC, promoviendo de forma exógena la remielinización de los axones afectados (Bezukladova et al., 2022). Varios estudios preclínicos han demostrado la viabilidad y el potencial terapéutico del trasplante de células madre u OPCs en modelos animales de EM. Los resultados indican que las OPCs trasplantadas pueden migrar hacia las áreas de daño en el SNC y diferenciarse en oligodendrocitos funcionales que remielinizan las fibras nerviosas desmielinizadas (Fernandez-Muñoz et al., 2021; Fossati et al., 2023). Además, se ha observado que promueven la reparación de la barrera hematoencefálica, reducen la inflamación y mejoran la función neurológica en modelos animales (Bezukladova et al., 2022). Estos hallazgos respaldan la idea de que el trasplante de OPCs podría ser una estrategia efectiva para promover la remielinización y mejorar los síntomas en pacientes con EM. Aunque, a pesar de los avances, hay desafíos significativos que deben superarse en el trasplante de OPCs para lograr la remielinización en la EM. Una de las principales limitaciones es la



disponibilidad y calidad de las células trasplantadas, ya que se requiere una fuente confiable. Otro problema importante es el ambiente inflamatorio y desmielinizante en el SNC de los pacientes con EM. La inflamación crónica y la presencia de factores inhibidores pueden afectar a la supervivencia y diferenciación de las OPCs trasplantadas (Fossati et al., 2023). Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias para modular el ambiente inflamatorio y promover un entorno propicio para la remielinización, como el uso de terapias combinadas que incluyan inmunomoduladores y factores de crecimiento con efecto antiinflamatorio. En conclusión, el trasplante de OPCs se presenta como una terapia prometedora para facilitar la remielinización en la EM. Sin embargo, se requiere una mayor investigación y estudios a largo plazo para abordar los desafíos mencionados y para mejorar la eficacia terapéutica.

## **2) Estimulación de la maduración de oligodendrocitos:**

En este contexto, se han identificado mecanismos clave que se centran en actuar sobre vías de señalización intrínsecas del proceso de diferenciación de las OPCs. Entre estos mecanismos, destacan la vía Notch y la vía Wnt, que desempeñan un papel crucial en la regulación de la maduración de los oligodendrocitos.

El receptor Notch-1 regula la maduración de OPC durante el desarrollo del SNC. La cascada de señalización producida por la unión a uno de sus ligandos, Jagged-1, inhibe la diferenciación a oligodendrocitos (Ho et al., 2020). Se ha demostrado que la expresión de Jagged-1 por astrocitos reactivos en modelos de desmielinización bloquea la diferenciación y maduración de las OPCs (Mathieu et al., 2019). A su vez, en un estudio realizado por Fan et al., en 2018 se ha observado que la supresión de la vía Notch promueve la diferenciación de las OPCs en oligodendrocitos maduros y acelera el proceso de remielinización (Fan et al., 2018). Por lo tanto, la modulación de la vía Notch puede ser un enfoque terapéutico potencial para mejorar la remielinización en la EM.

En esta misma línea, se está estudiando la implicación de la endotelina-1 en esta vía de señalización. Un estudio in vivo realizado por Hammond y sus compañeros demostró que esta molécula retrasa y limita la diferenciación de OPC a través de la activación de la vía Notch. Además, tras analizar un inhibidor de la endotelina-1 observaron una estimulación de la diferenciación de OPC y un mayor espesor de las vainas remielinizadas (Hammond et al., 2014). Sin embargo, otras investigaciones muestran que la unión específica de otro péptido de la misma familia, la endotelina-2, con el receptor de endotelina tipo B produce un incremento en el proceso de remielinización, lo que sugiere un efecto regenerativo (Yuen et al., 2013; Hammond et al., 2015). Este descubrimiento resalta la importancia de la modulación selectiva de los

distintos receptores de endotelina en las OPCs y propone que los agonistas del receptor tipo B pueden ser tratamientos prometedores en la EM.

Otra vía de señalización que afecta a la remielinización es la Wnt. Su función es regular la coordinación temporal entre las fases de proliferación y diferenciación al evitar que las OPCs salgan del ciclo de división celular de forma prematura (Xie et al., 2014). En la EM ocurre una desregulación de tal forma que se bloquea la transición a la fase de diferenciación. Entre los factores de transcripción implicados en esta cascada de señalización aparecen el factor de transcripción 4 o Tcf-4, la B-catenina y la proteína LINGO-1 (Motavaf et al., 2017). Varios estudios en modelos animales han demostrado que el flavonoide quercetina, además de tener un papel neuroprotector por su acción antiinflamatoria, también aumenta la remielinización al evitar la unión entre B-catenina y Tcf-4 y bloquear la vía Wnt (Naeimi et al., 2018). En esta misma línea, resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que el antagonismo de la proteína LINGO-1, promueve la diferenciación de OPCs, proponiendo este mecanismo como una posible estrategia neuroprotectora (Rudick et al., 2008). Esta idea fue respaldada por estudios pre-clínicos donde tras la administración de un anticuerpo monoclonal anti-LINGO-1, Opinicumab, se observó un aumento de remielinización, sin embargo, su aplicación ha sido descartada tras completar tres ensayos clínicos en fase II y no alcanzar los objetivos iniciales de efectividad (Gharagozloo et al., 2022). Aun así, el estudio de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la vía de señalización Wnt para tratar la EM sigue en desarrollo debido a su importante papel en la regulación de la remielinización.

#### **4.4. Estrategias terapéuticas combinadas**

Debido a la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad, actualmente se están investigando medicamentos que puedan abordar la esclerosis múltiple (EM) desde múltiples frentes. Estos fármacos tienen como objetivo actuar en diferentes niveles y aspectos relacionados con la EM, como la neuroprotección, la promoción de la remielinización y la modulación de la respuesta inmune y la inflamación. La combinación de estrategias permite un enfoque más completo en el tratamiento de la enfermedad (tabla 2).

La modulación de receptores nucleares es una de las estrategias abordadas en ensayos clínicos con mayor potencial dada la multiplicidad de funciones fisiológicas que regulan. El estudio realizado por Huang y sus compañeros demostró que la familia gamma de RXR actúa como regulador positivo en la diferenciación de OPCs al encontrarse sobreexpresado en la etapa regenerativa de lesiones de pacientes con EM. En este mismo estudio se observó que la

administración del agonista ácido 9-cis-retinoico, conocido por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, implicó un aumento en el número de axones remielinizados (Huang et al., 2011). Además, la activación del receptor RXR mediante el agonista Bexaroteno parece inhibir la inflamación del SNC en un modelo de desmielinización autoinmune, así como promover la fagocitosis de restos de mielina, mejorando las condiciones para una correcta remielinización (Chandraratna et al., 2016). La actividad del Bexaroteno ha sido analizada en un ensayo clínico en fase II de pacientes con EM remitente-recurrente donde se han observado efectos significativos en la remielinización. Sin embargo, su administración dio lugar a efectos secundarios hematológicos y endocrinos que impiden su uso en el futuro (L Brown et al., 2022). A pesar de ello, los resultados corroboran la eficacia del uso de agonistas de RXR como promotores de la remielinización.

El factor de crecimiento PDGF es otra molécula conocida y estudiada debido a su participación en la respuesta inflamatoria y de procesos regenerativos. Concretamente, la proliferación local de OPCs se activa en respuesta a la expresión de este factor por las células inflamatorias (Frost et al., 2009). Asimismo, se ha demostrado que su sobreexpresión promueve la diferenciación y reduce la apoptosis celular mostrando una acción neuroprotectora (Mango et al., 2019). Los resultados de modelos animales han demostrado que la activación del receptor de PDGF mediante el anticuerpo monoclonal rHlgM22 estimula tanto la proliferación de OPCs como la eliminación de restos de mielina mediante fagocitosis (Watzlawik et al., 2013; Zorina et al., 2018). Los beneficios demostrados gracias al efecto dual de este fármaco justifican que continúe analizándose en futuras investigaciones para conseguir introducirlo en los protocolos terapéuticos.

Otra estrategia terapéutica se basa en actuar sobre factores de transcripción. Aquellos que pertenecen a la familia p53 parecen estar relacionados con la proliferación y maduración de OPCs. La Teriflunomida es uno de los fármacos inmunomoduladores que se emplean actualmente para tratar la EM cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la proliferación de linfocitos al inhibir la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH) (Göttle et al., 2018). Sin embargo, un modelo in vivo de desmielinización-remielinización ha demostrado que la Teriflunomida promueve la diferenciación de OPCs y la regeneración de las vainas de mielinas mediante la modulación de la expresión de factores de crecimiento de la familia p53. Del mismo modo, también se ha mostrado su participación en la homeostasis de las OPCs al restaurar la integridad mitocondrial, lo cual favorece la supervivencia de las células precursoras (Göttle et al., 2023). Los efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, neuroprotectores y neuroregenerativos de la Teriflunomida junto con la

ventaja de que ya esté incluida en las guías terapéuticas de la EM la convierten en una opción prometedora.

Por último, el receptor S1P (del inglés sphingosine-1-phosphate) está involucrado en una amplia variedad de procesos como migración, proliferación y supervivencia celular. Su influencia en la modulación del tráfico de linfocitos lo ha convertido en diana de tres fármacos agonistas que ya han sido aprobados para tratar la enfermedad: Fingolimod, Siponimod y Ozanimod (McGinley y Cohen 2021). Además del efecto inmunomodulador de estos fármacos, en los últimos años se ha demostrado que la activación de receptores de S1P promueve la supervivencia de oligodendrocitos al prevenir la apoptosis por estrés oxidativo. Por otro lado, también se ha observado un aumento en la migración y diferenciación de OPCs tras la activación selectiva de los receptores tipo 1 y 5 de S1P (Roggeri et al., 2020). El efecto dual inmunomodulador junto con la acción neuroprotectora del receptor S1P explica la relevancia de esta estrategia terapéutica en el estudio de tratamientos para la EM.

Diana terapéutica	Fármacos	Observaciones	Efectos
Receptor X de Retinoides	- Ácido 9-cisretinoico - Bexaroteno	- Promoción de diferenciación de OPCs - Inhibición de inflamación del SNC - Promoción fagocitosis de restos de mielina	- Antiinflamatorio - Inmunomodulador - Neuroregenerativo
Receptor de PDGF	rHlgM22	- Promoción de proliferación y diferenciación de OPCs - Reducción apoptosis OPCs - Estimulación de fagocitosis de restos de mielina	- Antiinflamatorio - Neuroregenerativo - Neuroprotector
Enzima DHO-DH y familia p53	Teriflunomida	- Bloqueo proliferación linfocitos - Promoción diferenciación de OPCs - Homeostasis de OPCs	- Inmunomodulador - Antiinflamatorio - Neuroregenerativo - Neuroprotector
Receptor S1P	- Fingolimod - Siponimod - Ozanimod	- Promoción de proliferación y diferenciación de OPCs - Modulación tráfico linfocitos - Prevención apoptosis oligodendrocitos	- Inmunomodulador - Neuroregenerativo - Neuroprotector

Tabla 2. Resumen de las terapias emergentes que abordan la esclerosis múltiple (EM) a distintos niveles. Abreviaturas: OPCs, células precursoras de oligodendrocitos; SNC, sistema nervioso central; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; DHO-DH, enzima dehidroorotato-deshidrogenasa; S1P, esfingosina-1-fosfato. Elaboración propia

En resumen, las terapias farmacológicas dirigidas a promover la remielinización en la EM muestran un gran potencial para mejorar la función neurológica y reducir la progresión de la enfermedad, pero se requiere una mayor investigación y validación clínica, así como la búsqueda de tratamientos que combinen la inmunomodulación y regeneración neuronal. Estas intervenciones podrían complementar las estrategias existentes y abrir nuevas oportunidades terapéuticas para los pacientes.

## 5. CONCLUSIÓN

- Hoy en día, el tratamiento de la EM se basa principalmente en fármacos inmunomoduladores que tratan los síntomas y frenan el avance, pero resultan ineficaces en las formas progresivas de la enfermedad.
- El planteamiento de una nueva perspectiva en la que la neurodegeneración y la inflamación mediada por el sistema inmune están interconectadas a lo largo de toda la enfermedad sugiere que las futuras investigaciones podrían enfocarse en desarrollar terapias que modulen la respuesta inmune y promuevan la regeneración neuronal.
- Aunque se han logrado avances en la comprensión de la regulación de la remielinización, aún no se dispone de datos concluyentes que expliquen los mecanismos exactos por los que este proceso falla en la EM.
- La promoción de la remielinización tiene un gran potencial como estrategia para restaurar la funcionalidad neuronal y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Hasta ahora el estudio del papel de la respuesta inflamatoria y el sistema inmune en la EM se ha centrado en la patogenia, obviando las propiedades pro-remielinizantes de células como la microglía y astrocitos.
- Entre las estrategias terapéuticas emergentes para facilitar la remielinización, la terapia con fármacos que promuevan la proliferación y diferenciación de OPCs y las terapias de trasplante celular son las que presentan resultados pre-clínicos más prometedores.

- A pesar de que las terapias dirigidas a promover la remielinización en la EM muestran un gran potencial para mejorar la función neurológica y reducir la progresión de la enfermedad, aún existen desafíos que deben superarse para lograr un abordaje terapéutico que module el ambiente antiinflamatorio y favorezca la remielinización de forma eficaz y segura.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* junio de 2021;20(6):470-83.
- Benitez Fernández R. Descubrimiento de nuevas terapias y técnicas de diagnóstico no invasivas en esclerosis múltiple. 2021;
- Bezukladova S, Genchi A, Panina-Bordignon P, Martino G. Promoting exogenous repair in multiple sclerosis: myelin regeneration. *Curr Opin Neurol.* junio de 2022;35(3):313-8.
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (1979). 21 de enero de 2022;375(6578):296-301.
- Caprariello A v., Adams DJ. The landscape of targets and lead molecules for remyelination. *Nat Chem Biol.* 22 de septiembre de 2022;18(9):925-33.
- Chamberlain KA, Nanescu SE, Psachoulia K, Huang JK. Oligodendrocyte regeneration: Its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuropharmacology* [Internet]. 2016;110:633-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390815301337>
- Chandraratna RA, Noelle RJ, Nowak EC. Treatment with retinoid X receptor agonist IRX4204 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Transl Res.* 2016;8(2):1016-26.
- Crawford AH, Chambers C, Franklin RJM. Remyelination: The True Regeneration of the Central Nervous System. *J Comp Pathol.* agosto de 2013;149(2-3):242-54.
- Cunha MI, Su M, Cantuti-Castelvetri L, Müller SA, Schifferer M, Djannatian M, et al. Pro-inflammatory activation following demyelination is required for myelin clearance and oligodendrogenesis. *Journal of Experimental Medicine.* 4 de mayo de 2020;217(5).
- Debanne D, Campanac E, Bialowas A, Carlier E, Alcaraz G. Axon Physiology. *Physiol Rev.* abril de 2011;91(2):555-602.
- Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord.* octubre de 2017;17:207-16.

- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 7 de septiembre de 2015;15(9):545-58.
- Dentzien N. Evaluating the effect of Dovitinib, a potent non-selective FGFR inhibitor, on oligodendrocytes in vitro. 2022;
- Duncan ID, Radcliff AB, Heidari M, Kidd G, August BK, Wierenga LA. The adult oligodendrocyte can participate in remyelination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 11 de diciembre de 2018;115(50).
- Fan H, Zhao J, Yan J, Du G, Fu Q, Shi J, et al. Effect of *Notch1* gene on remyelination in multiple sclerosis in mouse models of acute demyelination. *J Cell Biochem*. 16 de noviembre de 2018;119(11):9284-94.
- Fernandez-Muñoz B, Garcia-Delgado AB, Arribas-Arribas B, Sanchez-Pernaute R. Human Neural Stem Cells for Cell-Based Medicinal Products. *Cells*. 9 de septiembre de 2021;10(9):2377.
- Fossati V, Peruzzotti-Jametti L, Pluchino S. A neural stem-cell treatment for progressive multiple sclerosis. *Nat Med*. 13 de enero de 2023;29(1):27-8.
- Franklin RJM, French-Constant C. Regenerating CNS myelin — from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci*. 16 de diciembre de 2017;18(12):753-69.
- Franklin RJM, Simons M. CNS remyelination and inflammation: From basic mechanisms to therapeutic opportunities. *Neuron*. noviembre de 2022;110(21):3549-65.
- Frost EE, Zhou Z, Krasnesky K, Armstrong RC. Initiation of Oligodendrocyte Progenitor Cell Migration by a PDGF-A Activated Extracellular Regulated Kinase (ERK) Signaling Pathway. *Neurochem Res*. 30 de enero de 2009;34(1):169-81.
- Gharagozloo M, Bannon R, Calabresi PA. Breaking the barriers to remyelination in multiple sclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 1 de abril de 2022;63:102194.
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1-10.
- Gibson EM, Geraghty AC, Monje M. Bad wrap: Myelin and myelin plasticity in health and disease. *Dev Neurobiol*. febrero de 2018;78(2):123-35.
- Gingele S, Henkel F, Heckers S, Moellenkamp TM, Hümmert MW, Skripuletz T, et al. Delayed Demyelination and Impaired Remyelination in Aged Mice in the Cuprizone Model. *Cells*. 11 de abril de 2020;9(4):945.



- Glezer I, Lapointe A, Rivest S. Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries. *The FASEB Journal*. 7 de abril de 2006;20(6):750-2.
- Göttle P, Groh J, Reiche L, Gruchot J, Rychlik N, Werner L, et al. Teriflunomide as a therapeutic means for myelin repair. *J Neuroinflammation*. 7 de enero de 2023;20(1):7.
- Göttle P, Manousi A, Kremer D, Reiche L, Hartung HP, Küry P. Teriflunomide promotes oligodendroglial differentiation and myelination. *J Neuroinflammation*. 13 de diciembre de 2018;15(1):76.
- Hammond TR, Gadea A, Dupree J, Kerninon C, Nait-Oumesmar B, Aguirre A, et al. Astrocyte-Derived Endothelin-1 Inhibits Remyelination through Notch Activation. *Neuron*. febrero de 2014;81(3):588-602.
- Hammond TR, McEllin B, Morton PD, Raymond M, Dupree J, Gallo V. Endothelin-B Receptor Activation in Astrocytes Regulates the Rate of Oligodendrocyte Regeneration during Remyelination. *Cell Rep*. diciembre de 2015;13(10):2090-7.
- Ho DM, Artavanis-Tsakonas S, Louvi A. The Notch pathway in CNS homeostasis and neurodegeneration. *WIREs Developmental Biology*. 10 de enero de 2020;9(1).
- Huang JK, Jarjour AA, Nait Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, et al. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci*. 5 de enero de 2011;14(1):45-53.
- Hughes EG, Stockton ME. Premyelinating Oligodendrocytes: Mechanisms Underlying Cell Survival and Integration. *Front Cell Dev Biol*. 21 de julio de 2021;9.
- Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016;22(6 Suppl):s141-50.
- Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*. 29 de enero de 2008;131(6):1464-77.
- Jolanda Münzel E, Williams A. Promoting Remyelination in Multiple Sclerosis—Recent Advances. *Drugs*. 16 de diciembre de 2013;73(18):2017-29.
- L Brown JW, Cunniffe NG, Prados F, Kanber B, Connick P, Iin RF, et al. Retinoid-X receptor agonism promotes remyelination in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 27 de junio de 2022;93(6):A92.3-A92.

- Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harb Perspect Med. marzo de 2018;8(3):a028936.
- Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. Front Immunol. 10 de enero de 2019;9.
- Lloyd AF, Miron VE. The pro-remyelination properties of microglia in the central nervous system. Nat Rev Neurol. 29 de agosto de 2019;15(8):447-58.
- Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. Lancet Neurol. agosto de 2020;19(8):678-88.
- Mango D, Nisticò R, Furlan R, Finardi A, Centonze D, Mori F. PDGF Modulates Synaptic Excitability and Short-Latency Afferent Inhibition in Multiple Sclerosis. Neurochem Res. 1 de marzo de 2019;44(3):726-33.
- Mathieu PA, Almeida Gubiani MF, Rodríguez D, Gómez Pinto LI, Calcagno M de L, Adamo AM. Demyelination-remyelination in the Central Nervous System: Ligand-dependent Participation of the Notch Signaling Pathway. Toxicological Sciences. 1 de septiembre de 2019;171(1):172-92.
- McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. The Lancet. septiembre de 2021;398(10306):1184-94.
- McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. JAMA. 23 de febrero de 2021;325(8):765.
- Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. Front Immunol. 6 de mayo de 2020;11.
- Miron VE. Microglia-driven regulation of oligodendrocyte lineage cells, myelination, and remyelination. J Leukoc Biol. 1 de mayo de 2017;101(5):1103-8.
- Motavaf M, Sadeghizadeh M, Javan M. Attempts to Overcome Remyelination Failure: Toward Opening New Therapeutic Avenues for Multiple Sclerosis. Cell Mol Neurobiol. 21 de noviembre de 2017;37(8):1335-48.
- Murtie JC, Zhou YX, Le TQ, Vana AC, Armstrong RC. PDGF and FGF2 pathways regulate distinct oligodendrocyte lineage responses in experimental demyelination with spontaneous remyelination. Neurobiol Dis. junio de 2005;19(1-2):171-82.

- Naeimi R, Baradaran S, Ashrafpour M, Moghadamnia AA, Ghasemi-Kasman M. Querectin improves myelin repair of optic chiasm in lyolecithin-induced focal demyelination model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 de mayo de 2018;101:485-93.
- Osso LA, Chan JR. Architecting the myelin landscape. *Curr Opin Neurobiol*. diciembre de 2017;47:1-7.
- Pegoretti V, Swanson KA, Bethea JR, Probert L, Eisel ULM, Fischer R. Inflammation and Oxidative Stress in Multiple Sclerosis: Consequences for Therapy Development. *Oxid Med Cell Longev*. 12 de mayo de 2020;2020:1-19.
- Piaton G, Aigrot MS, Williams A, Moyon S, Tepavcevic V, Moutkine I, et al. Class 3 semaphorins influence oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination in adult central nervous system. *Brain*. abril de 2011;134(4):1156-67.
- Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, Quintana FJ. Microglia and Central Nervous System—Associated Macrophages—From Origin to Disease Modulation. *Annu Rev Immunol*. 26 de abril de 2021;39(1):251-77.
- Quan L, Uyeda A, Muramatsu R. Central nervous system regeneration: the roles of glial cells in the potential molecular mechanism underlying remyelination. *Inflamm Regen*. 2 de diciembre de 2022;42(1):7.
- Rajendran R, Böttiger G, Stadelmann C, Karnati S, Berghoff M. FGF/FGFR Pathways in Multiple Sclerosis and in Its Disease Models. *Cells*. 13 de abril de 2021;10(4):884.
- Rawji KS, Gonzalez Martinez GA, Sharma A, Franklin RJM. The Role of Astrocytes in Remyelination. *Trends Neurosci*. agosto de 2020;43(8):596-607.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 11 de enero de 2018;378(2):169-80.
- Ricigliano VAG, Tonietto M, Hamzaoui M, Poirion É, Lazzarotto A, Bottlaender M, et al. Spontaneous remyelination in lesions protects the integrity of surrounding tissues over time in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 25 de junio de 2022;29(6):1719-29.
- Roggeri A, Schepers M, Tiane A, Rombaut B, van Veggel L, Hellings N, et al. Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators and Oligodendroglial Cells: Beyond Immunomodulation. *Int J Mol Sci*. 13 de octubre de 2020;21(20):7537.

- Rudick RA, Mi S, Sandrock AW. LINGO-1 antagonists as therapy for multiple sclerosis: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 7 de octubre de 2008;8(10):1561-70.
- Salzer JL, Zalc B. Myelination. *Current Biology*. 24 de octubre de 2016;26(20):R971-5.
- Saraswat D, Shayya HJ, Polanco JJ, Tripathi A, Welliver RR, Pol SU, et al. Overcoming the inhibitory microenvironment surrounding oligodendrocyte progenitor cells following experimental demyelination. *Nat Commun*. 26 de marzo de 2021;12(1):1923.
- Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, Gudi V, Pul R, Voss E, et al. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination. *Brain*. enero de 2013;136(1):147-67.
- Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*. 1 de julio de 2019;99(3):1381-431.
- Steinman L, Zamvil SS. Beginning of the end of two-stage theory purporting that inflammation then degeneration explains pathogenesis of progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. junio de 2016;29(3):340-4.
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 20 de julio de 2012;13(7):507-14.
- Suminaite D, Lyons DA, Livesey MR. Myelinated axon physiology and regulation of neural circuit function. *Glia*. enero de 2019;67(11):2050-62.
- Taşan M, Musso G, Hao T, Vidal M, MacRae CA, Roth FP. Selecting causal genes from genome-wide association studies via functionally coherent subnetworks. *Nat Methods*. 22 de febrero de 2015;12(2):154-9.
- Tepavčević V, Lubetzki C. Oligodendrocyte progenitor cell recruitment and remyelination in multiple sclerosis: the more, the merrier? *Brain*. 19 de diciembre de 2022;145(12):4178-92.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. abril de 2018;391(10130):1622-36.
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. diciembre de 2020;26(14):1816-21.

- Watzlawik JO, Warrington AE, Rodriguez M. PDGF is Required for Remyelination-Promoting IgM Stimulation of Oligodendrocyte Progenitor Cell Proliferation. *PLoS One*. 1 de febrero de 2013;8(2):e55149.
- Williamson JM, Lyons DA. Myelin Dynamics Throughout Life: An Ever-Changing Landscape? *Front Cell Neurosci*. 19 de noviembre de 2018;12.
- Xie C, Li Z, Zhang GX, Guan Y. Wnt Signaling in Remyelination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Mol Neurobiol*. 16 de junio de 2014;49(3):1117-25.
- Yuen TJ, Johnson KR, Miron VE, Zhao C, Quandt J, Harrisingh MC, et al. Identification of endothelin 2 as an inflammatory factor that promotes central nervous system remyelination. *Brain*. abril de 2013;136(4):1035-47.
- Zambonin JL, Zhao C, Ohno N, Campbell GR, Engeham S, Ziabreva I, et al. Increased mitochondrial content in remyelinated axons: implications for multiple sclerosis. *Brain*. julio de 2011;134(7):1901-13.
- Zorina Y, Stricker J, Caggiano AO, Button DC. Human IgM antibody rHIgM22 promotes phagocytic clearance of myelin debris by microglia. *Sci Rep*. 20 de junio de 2018;8(1):9392.