

Esclerosis Múltiple y neuroplasticidad: Eventos en la patogenia y proyecciones terapéuticas

Yuniesky Andrade-Talavera,¹ Jorge A. Bergado,² Giselle Pentón-Rol.³

1 Departamento de Neurobiología. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) La Habana, Cuba

2 Departamento de Neurofisiología Experimental Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) La Habana, Cuba

3 Departamento de Regulación y Ensayos Clínicos Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) La Habana, Cuba

Resumen

En el Sistema Nervioso Central adulto existen formas de neuroplasticidad dependientes de la experiencia que son reguladas por la interacción entre el ambiente, el estrés, el ejercicio físico y condiciones fisiológicas, como el embarazo. Los estudios en este sentido corroboran la ocurrencia de eventos neuroplásticos específicos en la Esclerosis Múltiple (EM) y su modelo experimental (EAE), así como la falla puntual de algunos de los mecanismos de neuroplasticidad descritos. En este trabajo se revisan los aspectos básicos en la patogenia de la EM relacionados con la pérdida de la integridad de la mielina y el daño axonal, asociados a los procesos de inflamación y la controversia actual sobre el papel de la misma en la relación neurodegeneración/neuroprotección, así como se enfatiza en las diferentes estrategias terapéuticas en este sentido. Se hace referencia a las evidencias actuales sobre los cambios neuroplásticos en algunos aspectos de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple. Factores neurotróficos. Neuroinflamación. Neuroplasticidad. Remielinización. Terapias de la Esclerosis Múltiple.

Abstract

Several forms of neural plasticity can occur in the adult Nervous System activated by experience and regulated by the interaction among the environment, stress, physical exercises, and physiological conditions (i.e. pregnancy). Recent studies demonstrate that specific neuroplastic events occur in Multiple Sclerosis (MS) and its experimental animal model, as well as some punctuate failures in neuroplastic mechanisms. Basic pathogenic mechanisms of MS related to axonal and myelin integrity loss and associated to inflammation processes and the dual roll of inflammation in the neurodegeneration/neuroprotection relation are reviewed. We emphasize in the actual therapies trends in those topics and in the current evidences of neuroplastic changes in MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, neuroplasticity, remyelination, neurotrophic factors, neuroinflammation, Multiple Sclerosis therapies.

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante y neurodegenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) y constituye la primera causa de invalidez neurológica de alto grado en adultos jóvenes¹. Los eventos patogénicos que resultan en infiltración celular inmune, desmielinización multifocal y pérdida axonal se han focalizado hacia la hipótesis que la EM es una enfermedad mediada predominantemente por células T. El descubrimiento de niveles de inmunoglobulinas (Igs) elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM y la presencia de anticuerpos (Ac), células B y células plasmáticas específicas a la mielina en las lesiones, tanto en pacientes como en el modelo animal de Encefalomiелitis Experimental Autoinmune (EAE), identifica la ocurrencia de una respuesta inmune humoral relevante en los mecanismos de la enfermedad.^{2, 3}

Tanto la neurodegeneración en la EM y la EAE, como el daño neural y/o axonal, se han reconocido como componentes de la enfermedad por más de un siglo. Así mismo se ha considerado que los eventos de inflamación y desmielinización anteceden a la pérdida axonal y la muerte neuronal.⁴ La pérdida axonal puede ocurrir mediada por la toxicidad del glutamato, el ataque directo de anticuerpos o células T autorreactivas o luego de la desmielinización, sobre el axon expuesto. Varios trabajos en este sentido, señalan que la pérdida axonal ocurre en etapas tempranas tanto de la enfermedad como de los modelos

de EAE de un modo acumulativo y se expresan en la clínica una vez que se rebasan los mecanismos neuroplásticos del SNC.

La neuroplasticidad es la habilidad del SNC de reorganizarse por sí mismo mediante la formación de conexiones neurales nuevas a lo largo de toda la vida. Esto permite la compensación de daños neurales físicos o relacionados con enfermedades, así como ajustar la funcionabilidad neuronal en respuesta a nuevas situaciones o cambios ambientales. La reorganización cerebral tiene lugar por mecanismos de crecimiento de las terminaciones nerviosas que restablecen conexiones neurales entre neuronas que han perdido contacto por algún tipo de daño. Los axones sanos también pueden establecer conexión con otros axones no dañados, lo que garantiza la formación de nuevas vías y redes neurales que soportan nuevas funciones.

En el SNC adulto ocurren varios mecanismos de neuroplasticidad dependiente de la experiencia, que son reguladas por la interacción entre el ambiente, el estrés, el ejercicio físico y condiciones fisiológicas, como el embarazo. 5, 6 Los estudios en este sentido corroboran la ocurrencia de eventos neuroplásticos específicos en la EM y la EAE, así como la falla puntual de algunos de los mecanismos de neuroplasticidad descritos.

En este trabajo se revisan de un modo breve los aspectos básicos en la patogenia de la EM relacionados con la pérdida de la integridad de la mielina y el daño axonal, asociados a los procesos de inflamación y la controversia actual sobre el papel de la misma en la relación neurodegeneración/ neuroprotección, así como se enfatiza en las diferentes estrategias terapéuticas en este sentido. Se hace referencia a las evidencias actuales sobre los cambios neuroplásticos en algunos aspectos de la enfermedad.

Evidencias de procesos neuroplásticos en la enfermedad

Oligodendrocitos y neuroplasticidad

A pesar de que se sabe que las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) se distribuyen por todo el cerebro y son capaces de generar oligodendrocitos maduros con potencialidades mielinogénicas,⁷ se sabe poco sobre la capacidad del cerebro adulto de inducir cambios adaptativos en la sustancia blanca frente a un daño particular. En este sentido se han identificado oligodendrocitos maduros que participan en los procesos de mielinización incluso en axones que no han sido dañados,⁴ al igual que células madres neurales de la zona subventricular, capaces de generar oligodendrocitos maduros con capacidad mielinogénica.⁸ Gregg y colaboradores encontraron que tanto las OPCs como las células madres neurales contribuyen a la generación de oligodendrocitos maduros en el cerebro adulto de ratones hembras, a expensas de rutas de señalización dependientes de la hormona prolactina (PRL).⁹

Existen varios trabajos que señalan diferencias genéricas estructurales y funcionales en la sustancia blanca del SNC.^{10,11} Esto sugiere que la generación de oligodendrocitos maduros de novo en individuos adultos puede estar altamente relacionada con un dimorfismo sexual de acuerdo con la fisiología y la conducta del mismo. La plasticidad a nivel de mielinización durante el desarrollo cerebral ha sido bien descrita y constituye un fenómeno dependiente de la actividad. En el caso de la etapa del embarazo, los cambios en la sustancia blanca responden a una adaptación fisiológica. Esto significa un reto en el que se producen cambios cognitivos, de aprendizaje y memoria e interacciones sociales, en los que se alteran las respuestas sensoriales y emocionales.^{12,13}

Remielinización durante el embarazo y remisión en EM y EAE

En pacientes con EM, que es una enfermedad más frecuente en mujeres que en hombres,^{14,15,16} se ha visto que la enfermedad remite durante el embarazo en relación con la disminución del número y tamaño de las lesiones activas de la sustancia blanca. En efecto, los pacientes de EM experimentan una mejoría considerable en los síntomas clínicos en etapas avanzadas del embarazo, al igual que en el modelo de EAE.¹⁷

Los mecanismos que median la remisión de la enfermedad en las mujeres embarazadas no se conocen con exactitud, pero una de las hipótesis probables es la capacidad de la PRL de inducir la generación de oligodendrocitos maduros capaces de remielinizar los axones dañados descrita anteriormente. En el embarazo, aumentan los niveles de PRL durante el cambio en el patrón de citocinas proinflamatorias (Th1) a citocinas antiinflamatorias (Th2), lo que ofrece una ventana que permite la reparación de la mielina mediada por PRL. Este cambio en el tipo de respuesta es importante en el período posparto, donde existen niveles muy altos de PRL y el sistema inmune cambia nuevamente el patrón de respuesta a Th1.⁹

Reorganización funcional del cerebro en la EM

Otros ejemplos de cambios neuroplásticos en la EM son los estudios con técnicas de imagenología por

resonancia magnética (MRI) convencionales y no convencionales. En varios de estos se ha demostrado que la severidad de los cambios macro y microscópicos que ocurren en el cerebro de pacientes con EM no están en concordancia estrecha con las variables neurofisiológicas del desarrollo cognitivo en estos pacientes. Esto se explica en parte por la ocurrencia de eventos neuroplásticos que permiten la reorganización adaptativa de las funciones cognitivas en los pacientes, a pesar de la amplitud daño neural.

Estudios recientes con técnicas de MRI funcionales (fMRI), identifican la ocurrencia de procesos de reorganización funcional de la sustancia blanca en el cerebro de pacientes con EM. Estos cambios involucran el desplazamiento y la extensión en la activación de áreas canónicas, tanto como el reclutamiento de áreas no canónicas y activación bilateral de acuerdo con el daño estructural, pero sin dificultades en el desarrollo de las tareas. La aplicación de estímulos complejos o de pruebas que demandan un procesamiento cognitivo complejo, exacerban y amplían en estos pacientes la activación de áreas específicas relacionadas con la tarea particular. Esto refleja un mecanismo compensatorio, que no se observa en pacientes con dificultades en la realización de las tareas durante los estudios de actividad cognitiva, en los que la función de las áreas relacionadas con tareas canónicas específicas está disminuida.¹⁸

Inhibición de la potenciación duradera (LTP)

La potenciación sináptica duradera es un mecanismo neuroplástico ampliamente distribuido y conservado en la filogenia, que ha sido implicado en procesos diversos que abarcan desde la memoria hasta la recuperación de funciones perdidas por lesión del SNC.¹⁹ Lewitus y colaboradores demostraron la capacidad que tienen las células T CD4⁺ de inhibir la LTP in vitro. El estudio se realizó en cortes del hipocampo de ratones con una frecuencia de estimulación alta y se vio que el bloqueo de los receptores del GABA previene este efecto de inhibición por los linfocitos T CD4⁺.²⁰ Esto tiene implicaciones importantes para la EM donde los T CD4⁺ median mayoritariamente la enfermedad.

Inflamación, sistema inmune y factores neurotróficos en la EM

La visión tradicional y simplista de observar al SNC y el sistema inmune por separado ha resultado en la antigua concepción de que las reacciones inflamatorias en el SNC tienen sólo una acción deletérea que promueve la desmielinización. Estudios recientes sugieren que la inflamación puede también tener efectos beneficiosos e incluso tener efectos neuroprotectores, desde la acción sinérgica o entrecruzada de ambos sistemas que comparten vías de señalización comunes.

Existen varias posibilidades de interrelación entre los procesos de inflamación y neurodegeneración, de modo que la inflamación puede ser la causa de la neurodegeneración; o la neurodegeneración ser la causa de la inflamación, alternativas que dependen de otros factores que pueden favorecer uno u otro proceso o ambos. Otra posibilidad es que ambos procesos participen en un ciclo en el que cada uno aumenta los eventos relacionados con el otro y hay varios autores que plantean que la inflamación es neuroprotectora. En el contexto de la EM estas hipótesis no son mutuamente exclusivas.²¹

Papel dual del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

El TNF α es una citocina proinflamatoria multipotente, que induce una variedad de respuestas tales como las señales de apoptosis en algunos tipos celulares y la proliferación celular en otros. Estos efectos opuestos se basan en la existencia de dos vías de señalización diferentes, que están mediadas por los receptores TNFR1 (p55) y TNFR2 (p75). Se piensa que el p55 media la muerte celular, mientras que el p75 puede estar involucrado en la apoptosis pero se sabe que promueve el crecimiento, la proliferación y la activación celular.^{22,23,24}

En efecto, se han visto niveles de expresión del p55 elevados en el modelo de EAE durante la etapa de desmielinización, así como se sabe que el p75 es el receptor de un importante factor neurotrófico: el factor de crecimiento neural (NGF).²⁵ Estos efectos se han comprobado en estudios en adultos y nunca se han observado en la embriogénesis o etapas tempranas del desarrollo.

En el SNC, los principales productores de TNF α son la microglía y los astrocitos²⁶. El TNF α secretado por la microglía induce la neurodegeneración al silenciar los mecanismos de supervivencia neuronal y las cascadas dependientes de caspasas y promueve la activación de rutas de señales vía Fas-ligando. Sin embargo, la toxicidad del TNF α no es directa. De acuerdo con lo descrito anteriormente, esta citocina promueve la activación de factores neuroprotectores, en los que se incluyen las cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la expresión del factor nuclear kappa B (NFk-B).

En un estudio de Takeuchi y colaboradores, se demostró que el TNF α es la citocina clave que media la liberación de glutamato por parte de la microglía de un modo autocrino, regulando la actividad de la glutaminasa hasta disparar los mecanismos de excitotoxicidad del glutamato. Además, el glutamato

producido por la microglía se secreta en mayores cantidades a través de un hemicanal (Cx)32 de las uniones gap que por los transportadores convencionales del mismo. Otros autores han reportado que el TNF α induce la excitotoxicidad del glutamato mediante un modo de estimulación sinérgico de uno de sus receptores y del receptor de NMDA y por la inhibición de la captura del glutamato por los receptores correspondientes en la astrogliá.27

Factores neurotróficos

Las células del sistema inmune secretan una amplia variedad de factores neurotróficos de diversas familias, que juegan un papel importante en la supervivencia de células del propio sistema. El factor activador de células B (BAFF), se caracterizó en un inicio como un factor de supervivencia de los linfocitos B secretados por las células dendríticas. En el SNC los astrocitos en personas sanas también secretan BAFF en cantidades normales, mientras que los astrocitos de pacientes con EM sobreexpresan dicho factor, a niveles de expresión como los que se observan en los tejidos linfáticos.28

Está bien establecido que los procesos inflamatorios a nivel de la mielina o axonal, como consecuencia de la activación de células del sistema inmune contra determinados antígenos patogénicos, termina en la desmielinización característica de la enfermedad. No obstante, los efectos neuroprotectores y el restablecimiento funcional, se han demostrado en varios modelos animales, luego de la inyección de células T autorreactivas, lo que se describe como autoinmunidad neuroprotectora.29,30

Varias de las paradojas que conciernen a la función de las células autoinmunes en el SNC se explican por los estudios recientes en el modelo de EAE que demuestran que las neuronas pueden convertir las células T encefalitogénicas en células TCD4+CD25+ reguladoras por mecanismos que involucran al factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1).31 Esto sugiere que las neuronas pueden regular el fenotipo de las células T y por tanto jugar un papel fundamental en dirigir la inflamación mediada por células T en el SNC.

De modo recíproco, se identificó la capacidad de las células inmunes de liberar una gran variedad de factores neurotróficos, lo que plantea un mecanismo por el cual ellas pueden per se, ejercer un efecto neuroprotector.29,32 Los factores neurotróficos que secretan las células inmunes son el BDNF, la neurotrofina 3 (NT-3), factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor derivado de líneas celulares gliales (GDNF) y neurturin (NTN), con capacidades, muchos de estos, de disminuir la producción de citocinas proinflamatorias.21. Se han encontrado además, niveles elevados de NGF en las lesiones de pacientes con EM y en la EAE.25,33

Terapias, estrategias y proyecciones terapéuticas

Entre los fármacos aprobados internacionalmente para el tratamiento de la EM se encuentra el interferón β (IFN β) y el Acetato de Glatirámico (Copaxone).34,35,36 A continuación se hace referencia a sus efectos en los procesos neuroplásticos en relación con los efectos inmunomoduladores.

Interferón β (IFN β)

El IFN β regula la producción de citocinas Th2 antiinflamatorias por células mononucleares, la producción de IFN γ y el BDNF de un modo diferente en la EM. El mecanismo de acción de la terapia con el IFN β no se conoce completamente y los estudios en este sentido demuestran que el mismo estimula in vitro la producción de IL-10 por células T activadas pero inhibe la secreción por parte de los monocitos, que constituyen una mayor fuente de IL-10. En pacientes que no han recibido ninguna terapia se ha visto que las células T activadas y los monocitos, secretan cantidades mayores de IL-10 que los controles bajo la terapia con IFN γ .

Esta terapia aumenta los niveles en la producción de BDNF en pacientes que no se han sometido a ninguna terapia antidepressiva, efecto que disminuye cuando se une a otras terapias. Esto demuestra que existe una interacción entre la enfermedad, la depresión y la neurodegeneración. El IFN β induce fuertemente la producción de IL-10 e IFN γ in vitro en células T activadas de pacientes de la forma exacerbación-remisión (RRMS), pero no en la forma progresiva, lo que indica una resistencia a la terapia en esta forma clínica. Los efectos del IFN β son específicos para el estado de la enfermedad y las diferentes poblaciones de células inmunes. Una de las posibles explicaciones a la diferencia en las respuestas a la terapia entre pacientes RRMS y de la forma progresiva, es que en estos últimos las placas crónicas contienen mayor cantidad de monocitos que de células T.37.

Acetato de Glatirámico (GA)

El GA, actúa en la periferia donde induce una población de células reguladoras Th2 y Th3, que cruzan la BHE una vez activadas. Ya en el SNC, estas células pueden reactivarse por antígenos locales y secretar citocinas antiinflamatorias y/o reguladoras como la IL-4, IL-10 y el TGF β .38,39 Estas citocinas inhiben la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF α , la IL-2 y el IFN γ por otras células inflamatorias, lo

que reduce la actividad inflamatoria en la lesión temprana por un efecto de supresión persistente.

En pacientes no tratados, muchas de estas líneas de células T siguen un patrón de citocinas Th1. En contraste, muchas de las líneas de los pacientes tratados con GA tienen un fenotipo Th0 o Th2. En pacientes que comienzan el tratamiento con GA, se observa un cambio de un patrón Th1 predominante a un patrón predominantemente Th2. Interesantemente, la envergadura de este cambio se correlaciona con la respuesta clínica a la droga. Se ha visto que al estimular células T de pacientes con EM, reactivas al GA, las mismas liberan cantidades biológicamente activas de BDNF.^{40,41} Esto supone implicaciones importantes del efecto neuroprotector potencial del GA, que es muy difícil de cuantificar exclusivamente por el efecto en las células T periféricas.

Perspectivas en la modulación de la excitotoxicidad inducida por TNF α

El uso de inhibidores de la glutaminasa puede prevenir de un modo específico la neurotoxicidad producto de la activación de la microglía, sin efectos adversos serios. El tratamiento con anticuerpos neutralizadores del TNF α es una terapia efectiva en varias enfermedades autoinmunes. Sin embargo, esto trae efectos adversos como el aumento de la susceptibilidad a infecciones tales como la tuberculosis. Es válido tener en cuenta el papel dual de esta citocina en la EM. El bloqueo de los receptores de NMDA es otra de las terapias promisorias para las enfermedades neurodegenerativas. Como siempre, los efectos adversos aumentan de un modo dosis dependiente.²⁷

Impacto del ejercicio físico en la neuroprotección y neuroplasticidad

Estudios recientes sugieren que el ejercicio físico aumenta la eficiencia de procesos neurobiológicos que favorecen la respuesta del cerebro frente a las enfermedades y el envejecimiento. Uno de los retos actuales en el estudio de los procesos neurodegenerativos como la EM, lo constituye el entendimiento del papel que juega la actividad física al promover procesos neurales que le confieran al cerebro mecanismos adaptativos, de protección y regeneración. Varios autores señalan que el ejercicio promueve la producción de BDNF en el hipocampo,⁴² así como la liberación del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), hecho que se ha comprobado en pacientes con EM. El BDNF en particular, puede desempeñar un papel importante en los estados emocionales, el aprendizaje y la memoria, de modo que disminuya el déficit en la función cognitiva. Adicionalmente, el ejercicio promueve las defensas antioxidantes y el soporte neurotrófico, que pueden atenuar la vulnerabilidad del SNC a la degeneración neuronal.⁴³

El ejercicio físico continuado puede resultar en un mecanismo que aumente la resistencia al estrés y por lo tanto apoye la sobrevivencia neuronal bajo condiciones agudas de estrés. Teniendo en cuenta que el daño axonal y la atrofia cerebral son procesos que ocurren en etapas tempranas de la enfermedad, el hecho de realizar ejercicios físicos aún en los estados agudos, puede promover la neuroprotección, neuroregeneración y neuroplasticidad a la vez que se favorece la reducción de la discapacidad que caracteriza las etapas avanzadas de la enfermedad.

PRL

La PRL ofrece una variante terapéutica para el tratamiento de la EM, a pesar de que los efectos proinflamatorios pueden tener resultados deletéreos en pacientes que no estén embarazadas. La remisión de la enfermedad durante el embarazo, que se le adjudicó en un inicio a los cambios en el patrón de respuesta inmune, se debe en gran medida a la acción de los esteroides. Los estrógenos en particular, son los que juegan el papel mayoritario en el cambio de respuesta Th1 a Th2, aunque se sabe que en este cambio están involucradas otras moléculas.¹⁷

Se ha visto que en el modelo de EAE los tratamientos con estradiol previenen el desarrollo de la enfermedad inhibiendo la respuesta Th1. Recientemente, en un ensayo clínico fase II, se observó la remisión de varios de los casos estudiados con dosis de estriol semejantes a las del período del embarazo en diez pacientes, donde se corroboró la atenuación del patrón de respuesta Th1 y disminuyeron el tamaño y el número de las lesiones activas de la enfermedad.

A pesar de que los efectos beneficiosos de los estrógenos se vean asociados a la disminución de la respuesta Th1 en pacientes y el modelo de EAE, el mejoramiento de los síntomas se le atribuye en gran medida a los efectos sobre la remielinización. Los estrógenos son unos de los más potentes inductores de la secreción de PRL por parte de la glándula pituitaria, por lo que los efectos beneficiosos de estas terapias están asociados al aumento de los niveles de PRL.⁹ Esto indica la necesidad de profundizar en los efectos particulares de la PRL en la inducción de remielinización en la EM, teniendo en cuenta el papel proinflamatorio de la hormona.

Trasplante de células madres

Las estrategias y terapias mencionadas anteriormente, incluyendo la plasmaféresis y con la excepción del

IFN β , no muestran beneficio alguno para los pacientes de la forma progresiva, donde en algunos casos se evidencia una mejoría leve en los síntomas. Una de las estrategias prometedoras para esta forma clínica la constituye la propuesta de Fassas en 1997 del trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HSCT), luego de un tratamiento con altas dosis de inmunosupresores.⁴⁴ Este tipo de trasplante previene o induce la remisión de la EAE en el modelo animal, de modo permanente aunque se ha visto que algunos animales experimentan recaídas.^{45,46}

Varios estudios clínicos publicados en los últimos diez años avalan la eficacia de esta técnica en pacientes de EM, aunque se han observado recaídas también después del HSCT.^{46,47,48} Esto puede deberse al régimen de condicionamiento previo al trasplante, incapaz de eliminar las células autorreactivas totalmente y/o a la presencia de éstas en el propio trasplante. Esto apunta a que la eliminación total de la EM o cura de la enfermedad pudiera estar en trasplantes alogénicos, lo que no es viable por tener una mortalidad asociada mucho mayor que la de los autólogos (15-30% contra 3-10% respectivamente), de acuerdo con las enfermedades asociadas al trasplante y los estudios realizados en la EM con esta técnica.

Conclusiones

La remielinización espontánea y los mecanismos de reparación en la EM son insuficientes y además contribuyen a la exacerbación de los síntomas clínicos de un modo paralelo al grado de degeneración en algunos casos. Aún no se tiene un tratamiento en este sentido, pero los estudios básicos en los modelos animales muestran un amplio rango de estrategias en los mecanismos de reparación dirigidos a potenciar los mecanismos naturales o la remielinización por la vía de cambiar los patrones en la respuesta inmune y la transferencia de células capaces de remielinizar el axón dañado. Uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta es el entendimiento de los procesos relacionados con la neuroinflamación y su papel en la relación neurodegeneración/neuroprotección-neuroplasticidad. A pesar de los esfuerzos y resultados experimentales, aún queda mucho por hacer de modo que se llegue a terapias y estrategias que se puedan llevar a ensayos clínicos satisfactorios en este sentido.

Referencias

1. Weinschenker BG, Sibley WA. Natural history and treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5:203-11.
2. Ziemssen T, Ziemssen F. The role of the humoral immune system in Multiple Sclerosis (MS) and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Autoim Rev*. 2005; 4:460–467.
3. Somers V, Govarts C, Hellings N, Hupperts R, Stinissen P. Profiling the autoantibody repertoire by serological antigen selection. *J Autoimm*. 2005; 223-28.
4. Stangel M, Trebst C. Remyelination Strategies: New Advancements Toward a Regenerative Treatment in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006; 6: 229-35.
5. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, et., al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*. 2003; 299:117–20.
6. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*. 2006; 16:233–238.
7. Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yaschine C, Gonzalez-Perez O, Rowitch D, Alvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci*. 2006; 26:7907–18.
8. Hack MA, Saghatelian A, de Chevigny A, Pfeifer A, Ashery-Padan R, Lledo PM, Gotz M. Neuronal fate determinants of adult olfactory bulb neurogenesis. *Nat Neurosci*. 2005; 8: 865– 72.
9. Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW et., al. White Matter Plasticity and Enhanced Remyelination in the Maternal CNS. *J Neurosci*. 2007; 27(8):1812–23.
10. Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. The neuroanatomy of general intelligence: sex matters. *NeuroImage*. 2005; 25:320 –27.
11. Cerghet M, Skoff RP, Bessert D, Zhang Z, Mullins C, Ghandour MS. Proliferation and death of oligodendrocytes and myelin proteins are differentially regulated in male and female rodents. *J Neurosci*. 2006; 26:1439 –47.
12. Lambert KG, Berry AE, Griffins G, Amory-Meyers E, Madonia-Lomas L, Love G, Kinsley CH. Pup exposure differentially enhances foraging ability in primiparous and nulliparous rats. 2005; *Physiol Behav*. 84:799–806.
13. Love G, Torrey N, McNamara I, Morgan M, Banks M, Hester NW et., al. Maternal experience produces long-lasting behavioral modifications in the rat. *Behav Neurosci*. 2005; 119:1084 –96.
14. Cabrera-Gómez J.A, Santana E, Vals O, Casanova M, Alfaro I, González-Quevedo A, Fernández R. et., al. Caracterización clínica de pacientes con Esclerosis Múltiple definida en Cuba. *Rev Neurol*. 1998; 26:723-28.
15. Tanaka K, Kujuro Y, Suzuki S, Tanahashi N, Hamada J, Nogawa S, et., al. Clinical and Laboratory Features of in-Patients with Multiple Sclerosis in a University Hospital in Tokyo from 1988–2002. *Int Med*. 2005; 44 (6).
16. Porras-Betancourt M, Nuñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez NL, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez S. Esclerosis múltiple. *RevMex Neuroci*. 2007; 8:57-66.

17. Voskuhl RR. Hormone-based therapies in MS. *Int MS J.* 2003; 10:60–66.
18. Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: Insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci.* 2006; 245: 93 – 98.
19. Bergado JA, Almaguer W. Aging and Synaptic Plasticity: A Review. *Neural plasticity.* 2002; 9 (4): 217-232.
20. Lewitus GM, Zhu J, Xiong H, Hallworth R, Kipnis J. CD4(+)CD25(-) effector T-cells inhibit hippocampal long-term potentiation in vitro. *Eur J Neurosci.* 2007; 26(6):1399-406.
21. Hohlfeld R. Does inflammation stimulate remyelination *J Neurol.* 2007; 254 [Suppl 1]: I/47–I/54.
22. Geneviève G, Florence D, Geneviève S, Jean-Pierre J. Absence of Tumor Necrosis Factor α does not affect motor neuron disease caused by Superoxide Dismutase 1 mutations. *J. Neurosci.* 2006; 26(44):11397– 402.
23. Cheng Y, Maeda A, Goto Y, Matsuda Minehata, Manabe N. Molecular cloning of porcine (*Sus scrofa*) Tumor Necrosis Factor Receptor 2. *J Reprod Dev.* 2007; 53: 1291- 97.
24. Ihnatko R, Kubes M. TNF signaling: early events and phosphorylation. *Gen Physiol Biophys.* 2007; 26(3):159-67.
25. Damarjiana T, Cranera M, Blacka JA, Waxman S. Upregulation and colocalization of p75 and Nav1.8 in Purkinje neurons in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett.* 2004; 369 (3): 186-90.
26. Arnett HA, Manson J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting P-Y. TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001; 4(11).
27. Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R et., al. Tumor Necrosis Factor α Induces Neurotoxicity via Glutamate Release from Hemichannels of Activated Microglia in an Autocrine Manner. *J Biol Chem.* 2006; 281 (30): 21362-8.
28. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu C-M et., al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med.* 2005; 201: 195–200.
29. Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann Neurol.* 2003; 53:292–304.
30. Schwartz M, Kipnis J. Protective autoimmunity and neuroprotection in inflammatory and noninflammatory neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2005; 233: 163–66.
31. Liu Y, Teige I, Birnir B, Issazadeh-Navikas S. Neuron- mediated generation of regulatory T cells from encephalitogenic T cells suppresses EAE. *Nat Med.* 2006; 12: 518–25.
32. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L. et., al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* 1999; 189:865–70.
33. Dhib-Jalbut S, Arnold DL, Cleveland DW. et., al. Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases. *J Neuroimm.* 2006; 176:198–215.
34. Lublin F. History of modern Multiple Sclerosis therapy. *J Neurol.* 2005; 252 Suppl 3:iii3-iii9.
35. Sandberg-Wollheim M. Interferon-beta1a treatment for Multiple Sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2005; 5: 25-34.
36. Cabrera-Gómez J.A, Santana-Capote E, Echazábal-Santana N, Díaz de la Fe A, Casanova M, Gómez L, et., al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol.* 2000; 31 (5): 482-93.
37. Hamamcioglu K, Reder AT. Interferon-beta regulates cytokines and BDNF: greater effect in relapsing than in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(4):459-70.
38. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology.* 2001; 56:702–8.
39. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68 (Suppl 3): S13–S21.
40. Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert WE, Neuhaus O, Hohlfeld R. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain;* 2002. 125: 2381–91.
41. Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci.* 2003; 215: 37–44.
42. Chen MJ, Ivy AS, Russo-Neustadt AA. Nitric oxide synthesis is required for exercise-induced increases in hippocampal BDNF and phosphatidylinositol 3' kinase expression. *Brain Res Bull.* 2006; 68(4):257-68.
43. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health - implications for multiple sclerosis: part 1 - neuronal growth factors. *Sports Med.* 2008; 38(2): 91-100.
44. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A et., al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 631.
45. Ni XS, Ouyang J, Zhu WH, Wang CH, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. *Clin Transplant.* 2006; 20: 485–89.
46. Loh Y, Hwang W, Ratnagopal P. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:421-6.

47. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A et., al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol.* 2002; 249: 1088.
48. Saiz A, Blanco Y, Carreras E et., al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004; 62: 282.