



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Tratamiento farmacológico de la lesión medular:
Pasado, presente y futuro.

Autor: Andrea Lozano Rascón

Fecha: Junio 2020

Tutor: Dr. Ernesto Doncel Pérez

Tabla de contenido

1	RESUMEN / ABSTRACT	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3	OBJETIVOS.....	5
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1	PASADO	5
5.1.1	Metilprednisolona (MP)	5
5.2	PRESENTE	6
5.2.1	Terapia celular NC1	6
5.2.2	Biomateriales.....	8
5.3	FUTURO.....	9
5.3.1	Gabapentina (GBP)	9
5.3.2	Células de aldainoglia e inhibición de RhoGTPasa.....	12
5.3.3	Sulfoglicolípido sintético IG20	12
6	CONCLUSIÓN	17
7	BIBLIOGRAFÍA.....	18

Palabras clave/Keywords: Lesión medular; Tratamiento; SNC; Metilprednisolona; NC1; Gabapentina; Células de aldainoglia; IG20/ Spinal cord injury; Treatment; CNS; Methylprednisolone; NC1; Gabapentin; Aldynoglia cells; IG20.

1 RESUMEN / ABSTRACT

La lesión medular causa incapacidad laboral y una discapacidad crónica en personas, habitualmente, menores de 45 años en los países desarrollados. Después de una lesión en la médula espinal tienen lugar una serie de procesos celulares y moleculares en la zona afectada que conducen a la formación de la cicatriz glial que supone una barrera entre el área lesionada y el sistema nervioso central (SNC) no lesionado, provocando una degeneración axonal en la zona afectada. Las alternativas terapéuticas buscan evitar o disminuir ese daño axonal que provoca tanto la lesión como las cascadas de eventos perjudiciales. Se han estudiado muchas alternativas terapéuticas para la lesión medular, entre ellas tenemos la metilprednisolona, la terapia celular NC1, los biomateriales, la gabapentina, las células de aldainoglia y el sulfoglicolípido IG20. La metilprednisolona pertenece al pasado ya que por su balance beneficio-riesgo negativo ya no se utiliza. La terapia celular NC1 y los biomateriales se están utilizando en la actualidad con muy buenos resultados; sin olvidar la necesidad de una atención multidisciplinar de estos pacientes. Y por último, la gabapentina, las células de aldainoglia y el sulfoglicolípido IG20 están dando unos resultados muy positivos en las investigaciones en cuanto a regeneración del tejido neural de la zona afectada, por lo que podemos esperar un futuro prometedor de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la lesión medular.

Spinal cord injury causes work disability and chronic disability in people, usually under the age of 45 in developed countries. After a spinal cord injury, a series of cellular and molecular processes take place in the affected area leading to the formation of the glial scar which is a barrier between the injured area and the uninjured CNS, causing axonal degeneration in the affected area. The therapeutic alternatives seek to avoid or diminish axonal damage which causes both the injury and the cascades of harmful events. Many therapeutic alternatives for spinal cord injury have been studied, including methylprednisolone, NC1 cell therapy, biomaterials, gabapentin, aldynogial cells and IG20 sulfoglycolipid. Methylprednisolone is a thing of the past as it is no longer used because of its negative benefit-risk balance. NC1 cell therapy and biomaterials are currently being used with very good results; join to the rehabilitation and multidisciplinary care of these patients. And finally, gabapentin, aldynogial cells and IG20 sulfoglycolipid are giving very positive results in research in terms of regeneration of neural tissue in the affected area, so we can expect a promising future of therapeutic alternatives for the treatment of spinal cord injury.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Después de las enfermedades cardíacas y del cáncer, los accidentes traumatológicos son la principal causa de muerte en niños y adultos jóvenes en los países desarrollados. Las lesiones del sistema nervioso central (SNC) causan incapacidad laboral y una discapacidad crónica; y suelen ocurrir en personas menores de 45 años. Aunque las consecuencias de las lesiones cerebrales o de la médula espinal dependen de la zona dañada y del alcance de la lesión, las terapias actualmente disponibles sólo pueden proporcionar alivio de los síntomas y rehabilitación.(1)

Después de una lesión en la médula espinal (*spinal cord injury* en inglés -SCI-), tienen lugar una serie de procesos celulares y moleculares en la zona afectada. Mientras que los fagocitos de la sangre eliminan los desechos celulares y progresa la muerte neurológica secundaria, las células madre neurales migran cerca de la zona dañada, proliferan y se diferencian en astrocitos que aumentan sus procesos fibrosos, formando una barrera glial entre el área lesionada y el SNC no lesionado. Los fibroblastos del tejido conectivo adyacente se dividen y cubren los astrocitos fibrosos, depositando colágeno, completando así la formación de la nueva barrera del SNC, llamada cicatriz glial, donde las células de la cicatriz, principalmente astrocitos reactivos, microglia reactiva, pericitos, fibroblastos y matriz extracelular, hacen de la cicatriz glial un entorno hostil para el crecimiento axonal. Los astrocitos y la microglia representan poblaciones de células altamente reactivas del SNC y su papel principal en la cicatrización glial ha sido bien documentado.(1)

Tras una lesión en el SNC, como un accidente cerebrovascular o un traumatismo, se activan varias cascadas de eventos perjudiciales que provocan un daño axonal. Aunque los tejidos del SNC llevan a cabo algunas respuestas compensatorias para reparar el daño axonal en la fase crónica, estos sistemas endógenos de reparación pueden no ser suficientes para solventar las cascadas de eventos perjudiciales. Dado que tal vez no sea fácil bloquear todas las cascadas perjudiciales multifactoriales durante la fase aguda de la lesión, la administración de medicamentos que puedan promover los mecanismos compensatorios (o bloquear los mecanismos inhibitorios) podría ser una estrategia efectiva para la reparación de tejidos dañados del SNC.(2)

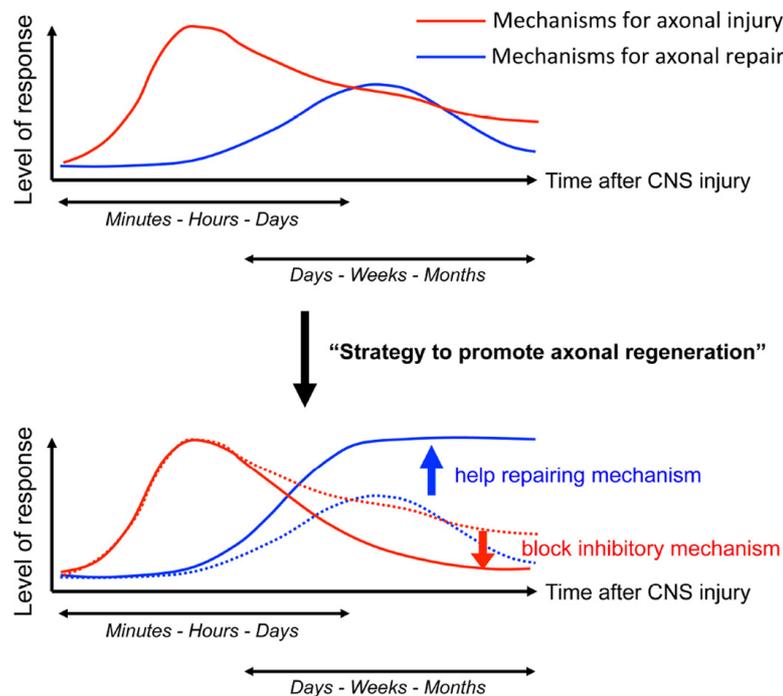


FIGURA 1. Conceptos básicos para promover la regeneración axonal tras un daño en el SNC.(2)

3 OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es realizar un **breve recorrido a lo largo de la historia reciente del tratamiento de las lesiones medulares**:

- Desde los tratamientos que se hacían en el **pasado** y que a penas se utilizan ya.
- Pasando por los que se están aplicando en el **presente**.
- Terminando por nuevas alternativas que podrían ser herramientas útiles en el **futuro**, hacia las que podrían dirigirse los próximos estudios para llegar a alcanzar su uso clínico.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se ha realizado a través de la búsqueda de publicaciones centradas en la lesión medular y sus posibles tratamientos. La búsqueda se ha basado en páginas web como PubMed, principalmente. También se ha procedido a la lectura de fichas técnicas de algunos medicamentos, obtenidas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA).

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La lesión medular es una enfermedad multifactorial, en cuyo tratamiento debe existir una estrecha colaboración de médicos de urgencia, rehabilitadores, intensivistas... Esta colaboración ha dado lugar a un descenso significativo de la mortalidad, a pesar de la existencia de lesiones muy altas (por encima de C7). Otro factor para ello, es la concienciación de que el tratamiento hay que iniciarlo cuanto antes, intentando evitar o mitigar la aparición de fenómenos fisiopatológicos, capaces de aumentar secundariamente la lesión inicial.(3)

Por todo esto, el tratamiento farmacológico no debería ser único, sino una combinación de fármacos, en función del estadio de la lesión, de la etapa en la que se encuentre el paciente, etc. A continuación se expone el abordaje terapéutico del pasado, presente y futuro del tratamiento de las lesiones medulares, pero es importante recalcar que existen muchas más alternativas a parte de las citadas.

5.1 PASADO

5.1.1 Metilprednisolona (MP)

La metilprednisolona es un fármaco glucocorticoide de duración intermedia, con prácticamente una potencia nula mineralocorticoide. Posee una acción antiinflamatoria independientemente de la etiología e inhibe las manifestaciones inmediatas y tardías de la inflamación. También tiene acción inmunodepresora, disminuyendo la respuesta inmunológica del organismo al interferir en las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas.(4)

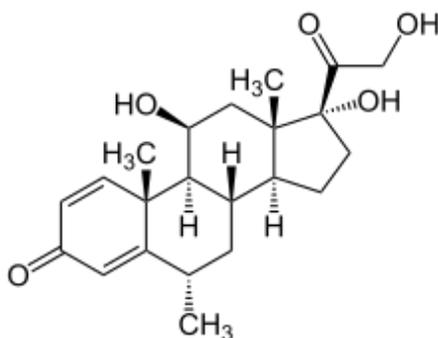


FIGURA 2. Estructura química de metilprednisolona.

La metilprednisolona (MP) es uno de los esteroides actualmente aprobados por la FDA (Food and Drug Administration -Agencia de medicamentos y alimentación de Estados Unidos-) para el tratamiento de las lesiones medulares agudas. Se ha demostrado que la MP inhibe la activación y la proliferación de varios tipos de células inflamatorias en modelos animales SCI reduciendo la producción de citoquinas/quimioquinas inflamatorias y disminuyendo los radicales libres, así como la inhibición de la peroxidación de los lípidos. También se ha demostrado que la metilprednisolona inhibe la proliferación de células progenitoras de ENSCs (endogenous neural stem cells -células madre endimarias-) y de los oligodendrocitos después de una lesión medular. Se demostró que en los primates con lesiones medulares aumentaba la proliferación de las células endimarias, y que la metilprednisolona inhibía la proliferación de las células endimarias. (5) Estas células son pluripotentes y pueden diferenciarse en astrocitos, oligodendrocitos e incluso en neuronas. Cuando hay una lesión medular migran y proliferan en el lugar de la lesión, formando parte de la cicatriz glial.

La administración de metilprednisolona succinato de sodio (MPSS) fue el tratamiento estándar para las lesiones de médula espinal hasta hace poco, cuando su uso se ha vuelto controvertido.(6) Esta controversia se debe a los efectos adversos que provoca.

Los Estudios del Trauma Espinal Agudo Nacional (NASCIS) I, II y III reconocen que el posible efecto beneficioso de la MP está atenuado por el aumento de la incidencia de complicaciones como infecciones de la herida quirúrgica, neumonía severa, sepsis y embolismo pulmonar...(7) En varias investigaciones recientes se ha demostrado que los posibles efectos secundarios, como los citados anteriormente, superan los beneficios. Por esto, la metilprednisolona ya no se recomienda para uso rutinario tras una lesión en la médula espinal.

5.2 PRESENTE

5.2.1 Terapia celular NC1

Es una suspensión de células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea y como excipiente se utiliza el plasma sanguíneo autólogo. Está restringido exclusivamente para uso hospitalario y está indicado en el tratamiento de pacientes adultos (≤ 65 años) con secuelas de lesión medular traumática crónica, que presenten lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar. Las lesiones medulares dorsales o lumbares completas están excluidas, con la excepción de lesiones completas localizadas quísticas, con cavidad centro-medular que no se

extienda más de 1-3 segmentos medulares. No se ha establecido la seguridad y eficacia de NC1 en individuos menores de 18 años, por lo que no se debe utilizar en la población pediátrica.(8)

Es un medicamento biológico de terapia avanzada, concretamente de terapia celular somática. El mecanismo de acción no ha sido completamente elucidado. Un posible mecanismo de acción, basado en resultados de experimentos *in vitro*, sería la diferenciación neural de las células contenidas en el medicamento NC1 tras entrar en contacto con factores solubles aportados por células gliales, fenómeno que se denomina transdiferenciación biológica. Estos hallazgos *in vitro* se confirman con estudios preclínicos *in vivo* de transdiferenciación de células madre embrionarias (CME) alogénicas de donantes macho en tejido nervioso lesionado de receptores hembras. Tras el trasplante de las CME, mediante la técnica de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica de doble marcaje, se identifica el gen SrY asociado al cromosoma Y en células anidadas en el sistema nervioso lesionado de la hembra que muestran expresión fenotípica neuronal y astrocítica. Se concluye que tras el trasplante de CME en lesiones traumáticas del sistema nervioso, éstas pueden ser identificadas a largo plazo (al menos en el curso de los 4 meses siguientes de su administración local) y muestran signos de diferenciación fenotípica a células nerviosas, fundamentalmente neuronas y astrocitos.(8)

Por tanto, podría existir una interacción entre las células y el tejido nervioso huésped, de forma que la presencia de factores tróficos locales presentes en la zona del implante, favorecería la diferenciación nerviosa de las células trasplantadas. A nivel de médula espinal lesionada existen evidencias a favor de que el trasplante de las células desencadene fenómenos de neurogénesis endógena, tanto a nivel de la zona ependimaria como en otras regiones de la médula lesionada.(8)

En los estudios experimentales realizados en animales con lesión de médula espinal, se observa que la recuperación funcional de animales se inicia antes de que se produzca una regeneración tisular capaz de rellenar completamente la cavidad centromedular traumática y exista un puente capaz de permitir el paso de axones ascendentes y descendentes.(8)

Este medicamento se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes con lesión de médula espinal completa y en pacientes con una lesión incompleta. En ambos grupos se observa una mejoría de la sensibilidad, una disminución en la discapacidad con la recuperación motora de los miembros inferiores y la recuperación del control de la vejiga urinaria en diferentes grados. En el grupo de pacientes con lesión de médula espinal completa todos ellos mostraron una mejoría en los estudios neurofisiológicos al final del período de seguimiento. Además, en el 60% de los pacientes de este grupo se produce una disminución del volumen y de la intensidad de las lesiones intramedulares.(8)

Cabe destacar que se trata de un medicamento autorizado en enero de 2019 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el titular de la autorización de uso es el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Es el primer medicamento de terapia avanzada de titularidad pública y fabricación no industrial autorizado en España por la AEMPS para uso hospitalario.

5.2.2 Biomateriales

Los biomateriales son estructuras de origen sintético o natural, que son utilizadas en los sistemas biológicos para reemplazar o ayudar en la función de un tejido u órgano. El tejido dañado, así como las células y la matriz extracelular, sufren modificaciones y por lo tanto, para que se de una recuperación y regeneración, es necesario proporcionarle a las células que van a ser implantadas un soporte que les brinde un microambiente que permita su proliferación y crecimiento. Estos soportes también conocidos como biomateriales deben tener características físicas como la elasticidad, viscosidad y capacidad de degradación. También deben poseer propiedades biológicas adecuadas que ayuden en la recuperación, permitiendo así la migración, adherencia y proliferación celular.(9)

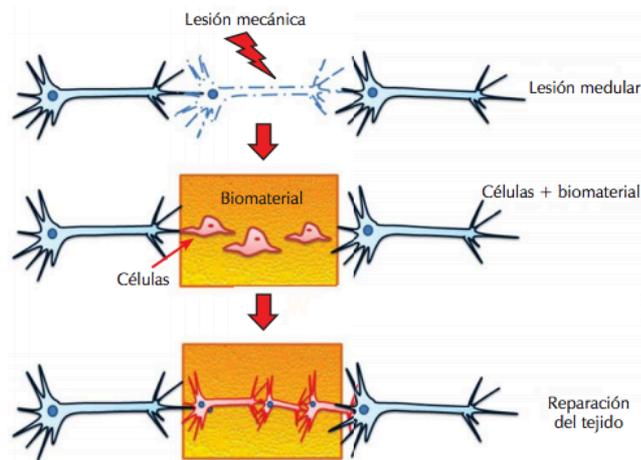


FIGURA 3. Reparación de la médula espinal por la aplicación de células con biomateriales.(9)

Estos biomateriales deben tener ciertas características para que sean considerados para su posible aplicación clínica. La **porosidad** es muy importante, ya que el tamaño y la microestructura del poro influyen en el crecimiento axonal, en la motilidad, en la morfología y en la adhesión celular. Otro aspecto importante es el **proceso de degradación**, ya que el biomaterial tiene que ser sustituido por los componentes naturales del tejido. Esta propiedad influye sobre la migración celular, la proliferación, la diferenciación e incluso sobre la morfología celular. La **elasticidad** del biomaterial debe ser adecuada según el tejido del que se trate, ya que permite que el biomaterial no se deforme con facilidad y pierda la estructura, además interviene en la organización de las células. También es muy importante la **biocompatibilidad**, ya que cada organismo reacciona de manera diferente ante un implante. Se busca que el biomaterial no cause efectos adversos en el organismo, que sea un material inerte, no tóxico y que el organismo no lo rechace. Por último, la **compartimentalización** que tienen algunos biomateriales es frecuentemente utilizada para la liberación de moléculas en el tejido donde se implantan, generalmente es utilizado para la liberación de fármacos o factores de crecimiento que ayudan a la recuperación del tejido.(9)

De acuerdo con su composición los biomateriales para la reparación de la lesión medular se pueden clasificar en naturales, sintéticos y compuestos:

- **Naturales.** Se obtienen de productos provenientes de un organismo, como por ejemplo los azúcares, las proteínas o los péptidos. Tienen ventaja sobre otros

biomateriales por su fácil degradación y la biocompatibilidad. Un ejemplo puede ser la **fibrina**, se obtiene del fibrinógeno (proteína presente en el plasma sanguíneo) y a partir del salmón, porque la fibrina autóloga inhibe el crecimiento axonal y activa los astrocitos y la microglía. Con el uso de este biomaterial hay una recuperación motora y una reducción en la migración de los astrocitos reactivos, lo cual sugiere una regeneración axonal.(9)

- **Sintéticos.** Tienen una estructura y una organización específica a partir de la unión de monómeros conocidos. Sus propiedades mecánicas pueden ser superiores a la de los biomateriales naturales, pero los productos de su degradación pueden desencadenar una reacción inflamatoria. Por ejemplo, los **poli α -hidroxiácidos** entre los que se encuentra el ácido poliglicólico (PGA), el ácido poliláctico (PLA) y el ácido poli (láctico-co-glicólico) o PLGA. Son biocompatibles y son degradados por vías metabólicas del organismo, sin embargo los productos de degradación pueden desencadenar una respuesta inflamatoria, excepto el PLGA. Dadas las características que poseen, pueden ser moldeados de diferentes formas como fibras y cilindros. Además, se pueden formar microcápsulas de PLGA con factores de crecimiento como el GDNF, BDNF, etc., para su liberación gradual y constante, favoreciendo la supervivencia y la diferenciación celular.(9)
- **Compuestos.** Están formados por dos o más biomateriales que al combinarlos pueden tener efectos sinérgicos. Como el **matrigel**, es una matriz sintética obtenida de una línea celular de Engelbreth-Holm-Swarm de ratas atímicas. Está compuesto de laminina, colágeno IV, heparán sulfato proteoglicano y entactina; además posee factores de crecimiento de baja concentración, tales como EGF, FGF, TGF- β , IGF-I, entre otros. Estos componentes facilitan la adhesión celular y su diferenciación. El matrigel ha sido aplicado para el crecimiento de células de Schwann y en la regeneración axonal, tal vez por el efecto que tienen los factores de crecimiento que pueden ser aplicados, ya que se ha visto que alguno de los componentes de este biomaterial tiene efecto inhibitorio para el crecimiento axonal como la laminina y el heparán sulfato.(9) Estudios *in vitro* han demostrado una participación negativa de los proteoglicanos, como el heparán sulfato, en el crecimiento neural de las células en desarrollo, asociada con la despolimerización de filamentos de actina en el citoesqueleto neuronal. (10)

5.3 FUTURO

5.3.1 Gabapentina (GBP)

La gabapentina está indicada actualmente como antiepiléptico y para el tratamiento del dolor neuropático periférico, pero se está investigando su nuevo uso en el tratamiento de la lesión medular. La gabapentina accede fácilmente al SNC, pero no se une a los receptores de los neurotransmisores del cerebro y no interactúa con los canales de sodio. Esta se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje.(11)

Al explorar los mecanismos que controlan la capacidad intrínseca de crecimiento de los axones, se descubrió que la subunidad $\alpha 2\delta 2$ de los canales de calcio voltaje-dependientes suprime el crecimiento y la regeneración de las neuronas sensoriales

de los ratones adultos, y que el bloqueo farmacológico de $\alpha 2\delta 2$ mediante la administración de gabapentinoides (pregabalina o gabapentina), medicamentos utilizados clínicamente para tratar trastornos neurológicos, promovían la regeneración de los axones sensoriales ascendentes después de una lesión medular (SCI). (12)

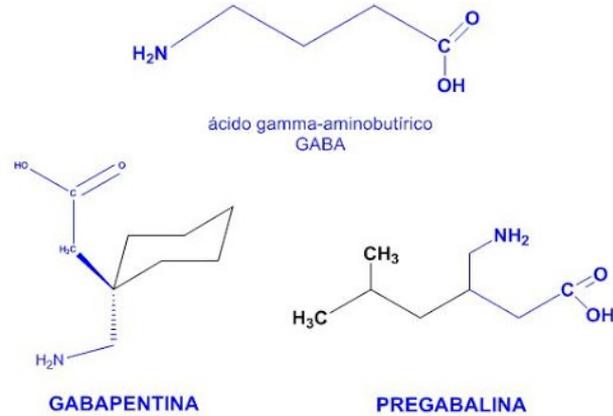


FIGURA 4. Estructura química de la gabapentina y la pregabalina.

En color azul se resaltan las estructuras análogas al neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma-aminobutírico).

Hasta ahora, la comprensión mecánica de si las vías motoras del SNC, distintas de las fibras ascendentes sensoriales, responden a la misma estrategia de tratamiento sigue siendo limitada. Además, no está claro si la reorganización de los circuitos motores dependiente de los gabapentinoides ayuda a la recuperación funcional después de una lesión en la médula espinal.(12)

Se observó que $\alpha 2\delta 2$ se expresa en neuronas corticoespinales, las que generan la vía corticoespinal o piramidal. Mientras que $\alpha 2\delta 2$ regula negativamente la capacidad de regeneración de los axones corticoespinales durante el desarrollo postnatal y después de una lesión medular, la administración de gabapentina (GBP) promovió el brote y la regeneración de los axones corticoespinales en la edad adulta. Estos axones corticoespinales regenerados se integran funcionalmente en los circuitos de la médula espinal, promoviendo eficazmente la recuperación de la función de las extremidades superiores después de una lesión cervical de la médula espinal en ratones a los que se les administró GBP. Por lo tanto, cabe destacar el gran potencial de la reutilización de los gabapentinoides como un tratamiento novedoso para la reparación de lesiones de la médula espinal.(12)

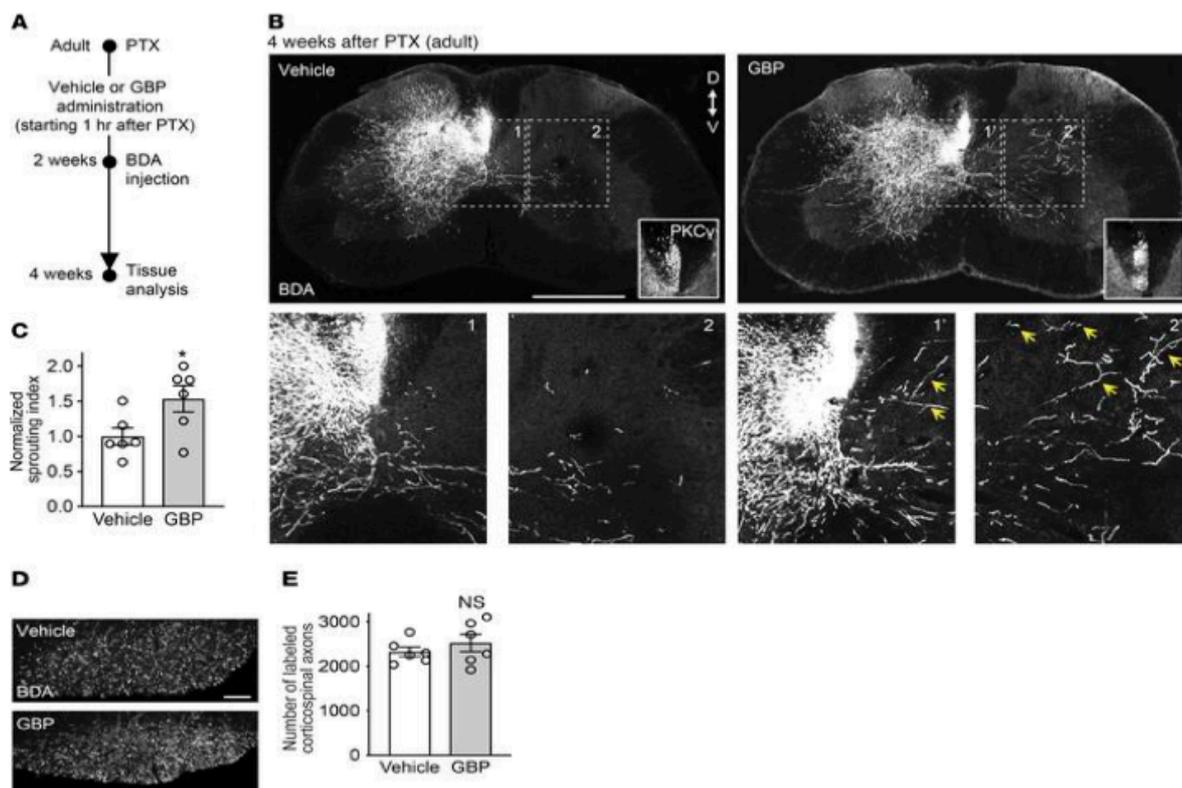


FIGURA 5. Bloqueo farmacológico de $\alpha 2\delta 2$: promoción de la regeneración corticoespinal en ratones adultos.(12)

Las imágenes de la figura 5B pertenecen a la sección de médula espinal en C7. Los ratones adultos fueron sometidos a una piramidotomía (PTX) unilateral del tracto corticoespinal izquierdo. Se administró crónicamente un vehículo para los controles (0,9% de solución salina) o GBP (46 mg/kg de peso corporal) desde 1 hora después de la lesión hasta el final del estudio (Figura 5A -esquema del procedimiento-). Dos semanas después de la lesión, se inyectó el trazador anterógrado BDA (biotina dextrano amina -marcador no fluorescente del trazado neuroanatómico-) en la corteza sensoriomotora derecha. En los ratones del control se encontró un brote limitado o nulo (Figura 5B). Por el contrario, encontramos un brote colateral extenso de axones corticoespinales adultos en el lado denervado de la médula espinal en los ratones que recibieron GBP (Figura 5, B-E).(12)

En conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de que $\alpha 2\delta 2$ regula negativamente el crecimiento de los axones en las neuronas corticales y que el bloqueo farmacológico de $\alpha 2\delta 2$ promueve la plasticidad estructural corticoespinal después de una lesión medular en la edad adulta.(12)

5.3.2 Células de aldainoglia e inhibición de RhoGTPasa

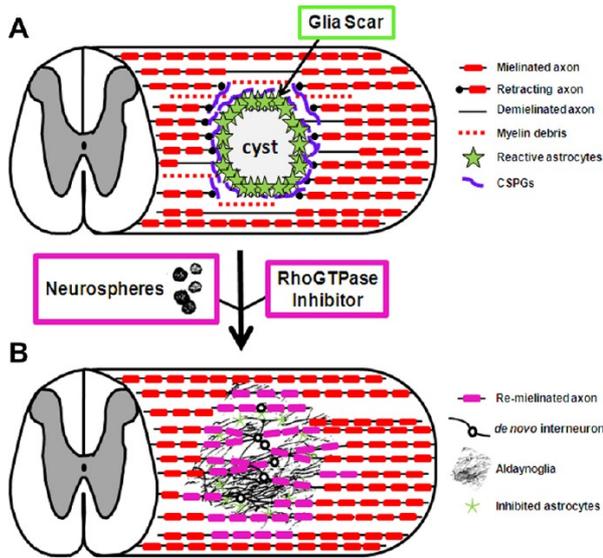


FIGURA 6. Modelo de reparación de una lesión en la médula espinal sometido a tratamiento con aldainoglia (derivada de células de neuroesferas) e inhibición de RhoGTPasa.(1)

Tras una lesión en la médula espinal, los astrocitos cercanos a la zona dañada proliferan, aumentan sus procesos fibrosos, producen CSPGs (condroitín sulfato proteoglicanos) y forman la cicatriz glial en la médula espinal, y una cavidad quística (indicada como “cyst” en la figura 6A). Todo esto interrumpe las vías neuronales y provoca la retracción axonal de las neuronas dañadas. Además, los restos de mielina del SNC de los axones dañados producen MAIs (inhibidores asociados a mielina), MAG (glicoproteína asociada a mielina) y OMgp (glicoproteína de oligodendrocitos asociada a mielina), son inhibidores del crecimiento axonal e inducen la muerte neuronal (figura 6A). La administración de inhibidores de RhoGTPasa disminuye el tamaño e inhibe los astrocitos reactivos y su producción de CSPGs. La inyección de NSCs (neural stem cells -células precursoras neurales-), como neuroesferas que se diferencian en aldainoglia, promueve el crecimiento axonal, la remielinización y la reconexión de las vías neuronales por interneuronas generadas de *ново* a partir de precursores neurales trasplantados o residentes (figura 6B).(1)

5.3.3 Sulfoglicolípido sintético IG20

La inhibición de la vía BDNF/TrkB/RhoGDI α en astrocitos y células de microglía, mediante el secuestro de RhoGDI α , se presenta como una nueva diana para la terapia de las lesiones medulares. Esto se debe a que el cambio de morfología de los astrocitos, es transducido principalmente por la vía BDNF/TrkB/RhoGDI α , la cual también es operativa en el crecimiento de la microglía.(13) Con lo cual, esta vía es una de las responsables de los procesos moleculares que llevan a la cicatriz glial y a la degeneración axonal. Por estas razones se presenta como una diana idónea.

Para entender todo esto un poco mejor, es importante explicar cómo funciona esta vía. El receptor de neurotrofinas TrkB tiene 3 isoformas: TK+ homodímero, TK+-T1 heterodímero y T1 homodímero, con dominios extracelulares y transmembrana idénticos. La isoforma TrkT1 corresponde a la forma truncada TrkB del receptor, con un dominio citoplasmático C-terminal corto de 11 residuos de aminoácidos. Este

dominio interactúa con RhoGDI α , induce la entrada de Ca²⁺ y causa un cambio morfológico en las células gliales. Por esto, la vía BDNF/TrkB/TrkBT1/RhoGDI parece un buen candidato para desactivar la activación glial después de una lesión en la médula espinal.(13)

En los últimos años, basándose en la estructura química de un inhibidor natural de la división del astroblasto y del astrocitoma, la neurostatina, se ha diseñado y sintetizado una serie de glucósidos inhibidores de la división del glioma humano y de rata, y se ha probado su capacidad para inhibir el crecimiento de las líneas celulares tumorales.(13) Entre los compuestos probados, la mayor actividad inhibitoria de la división del glioma humano y de rata la presentó un glicolípido sulfatado (IG20).(14) Se utilizó la espectrometría de masas (MS) por desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI) para monitorizar el compuesto sintético IG20 en su forma sulfúrica (Figura 7) en los tejidos del SNC.(15)

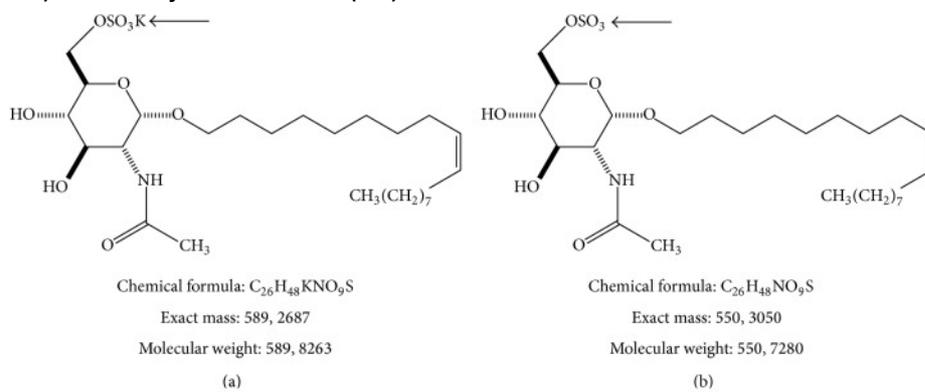


FIGURA 7. Estructura del glicolípido IG20 (a) y del sulfoglicolípido IG20 (b).(15)

Se muestra el cambio en la composición elemental, la masa exacta y la reducción del peso molecular por la detección de la masa en el modo de ion negativo. Las flechas señalan la presencia/ausencia de potasio en la estructura del IG20.(15)

Farmacocinética del sulfoglicolípido IG20

Se ha estudiado utilizando la espectrometría de masas, ya que en combinación con técnicas de separación, juegan un papel muy importante en la identificación y monitorización de biomarcadores en fluidos fisiológicos, por esto, es una forma muy útil de evaluar la eficacia y la seguridad de los fármacos en los tejidos.(15)

Las lesiones de la médula espinal (SCI) están asociadas con algunos cambios fisiológicos que pueden afectar a la biodisponibilidad de los fármacos. En general, el volumen de distribución es significativamente superior en personas con lesiones medulares en comparación con personas que no las sufren; por lo tanto, el aclaramiento o la vida media plasmática podría ser mayor o igual. En algunos casos, no se ven diferencias de biodisponibilidad en la administración intramuscular de fármacos cuando la dosis es administrada por debajo del nivel de la lesión; pero la absorción parece ser menor en pacientes con lesiones medulares que en personas sanas.(15)

La administración intravenosa del sulfoglicolípido IG20 asegura la presencia del compuesto intacto en circulación sanguínea .(15)

Gracias al estudio del sulfoglicolípido IG20 por espectrometría de masas se sabe que su pico corresponde a 550.3 m/z. Esto ha permitido averiguar su aclaramiento en ratas adultas y monitorizar su presencia en los tejidos del SNC, especialmente en sus dianas (médula espinal y cerebro).(15)

- Aclaramiento del sulfoglicolípido IG20 en suero de ratas adultas.

Se observó que la señal del sulfoglicolípido IG20 iba decreciendo progresivamente y que a las 24 horas seguía siendo detectada.(15)

En la figura 8, en el grupo control (a) no se observa ninguna señal, pero en los animales que han sido inyectados con el sulfoglicolípido IG20 la señal de masa en 550.3 que corresponde a este compuesto fue detectada a las 3, 6, 12 y 24 horas ((b), (c), (d) y (e) respectivamente).(15)

El aclaramiento del sulfoglicolípido IG20 fue seguido por el promedio de los valores de la señal de los picos de dicho compuesto en cada muestra de suero en el momento indicado (f). La línea recta representa una regresión lineal en la que se dedujo una vida media de 4 horas, aproximadamente, del sulfoglicolípido IG20 intacto (f).(15)

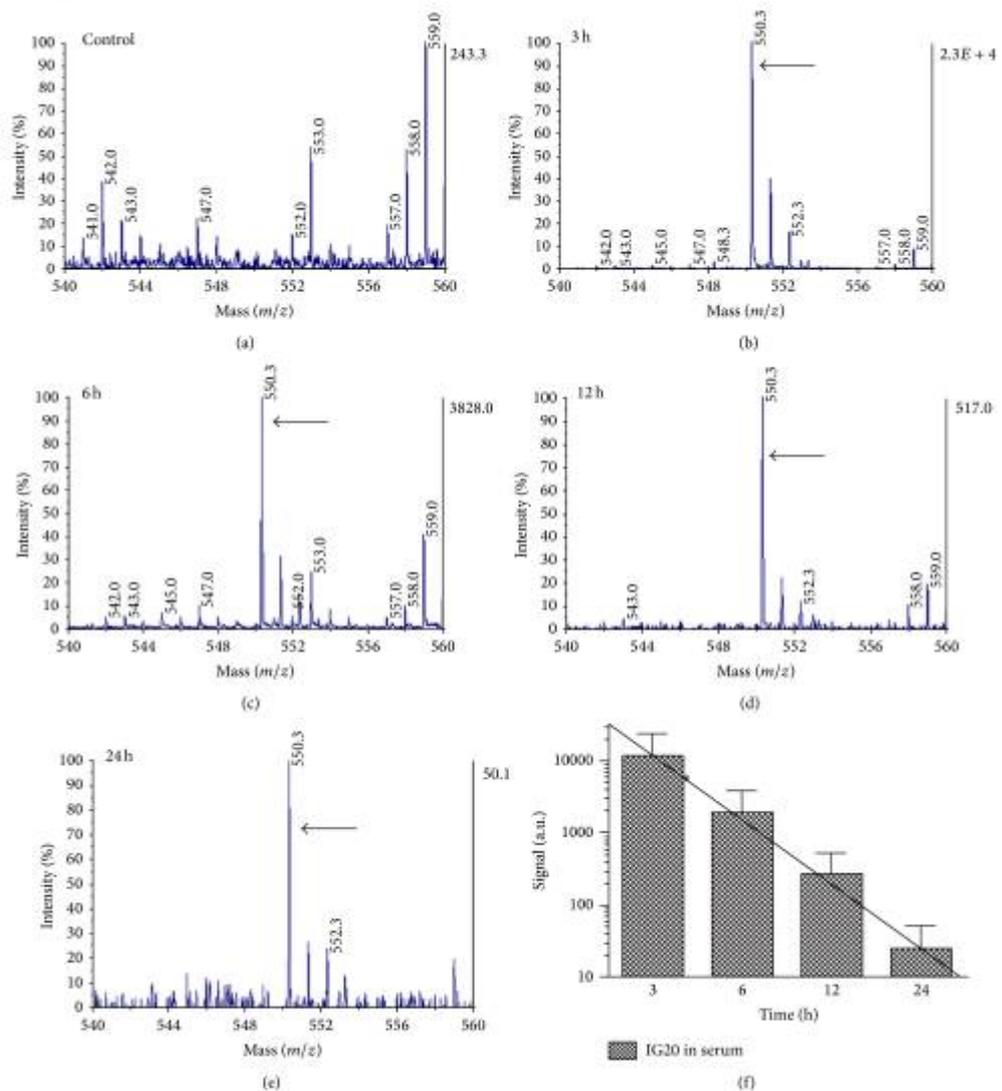


FIGURA 8. Aclaramiento del sulfoglicolípido IG20 registrado por espectrometría de masas en muestras de suero de ratas tras una inyección del sulfoglicolípido IG20.(15)

- Monitorización del sulfoglicolípido IG20 en tejidos del SNC.

También se ha usado la espectrometría de masas para la detección del sulfoglicolípido IG20 en cerebro y médula espinal de animales tratados (Figura 9).

Para poder detectar el sulfoglicolípido IG20 en las muestras de tejido primero se tuvo que llevar a cabo la extracción de lípidos y proteínas de las muestras. Este método de extracción fue más efectivo en los homogeneizados de médula espinal en comparación con los extractos de cerebro. En la figura 9 se muestran el espectro de masas de tejido homogeneizado y libre de glicolípidos de la médula espinal ((a),(b), (c)) y del cerebro ((d), (e), (f)).(15)

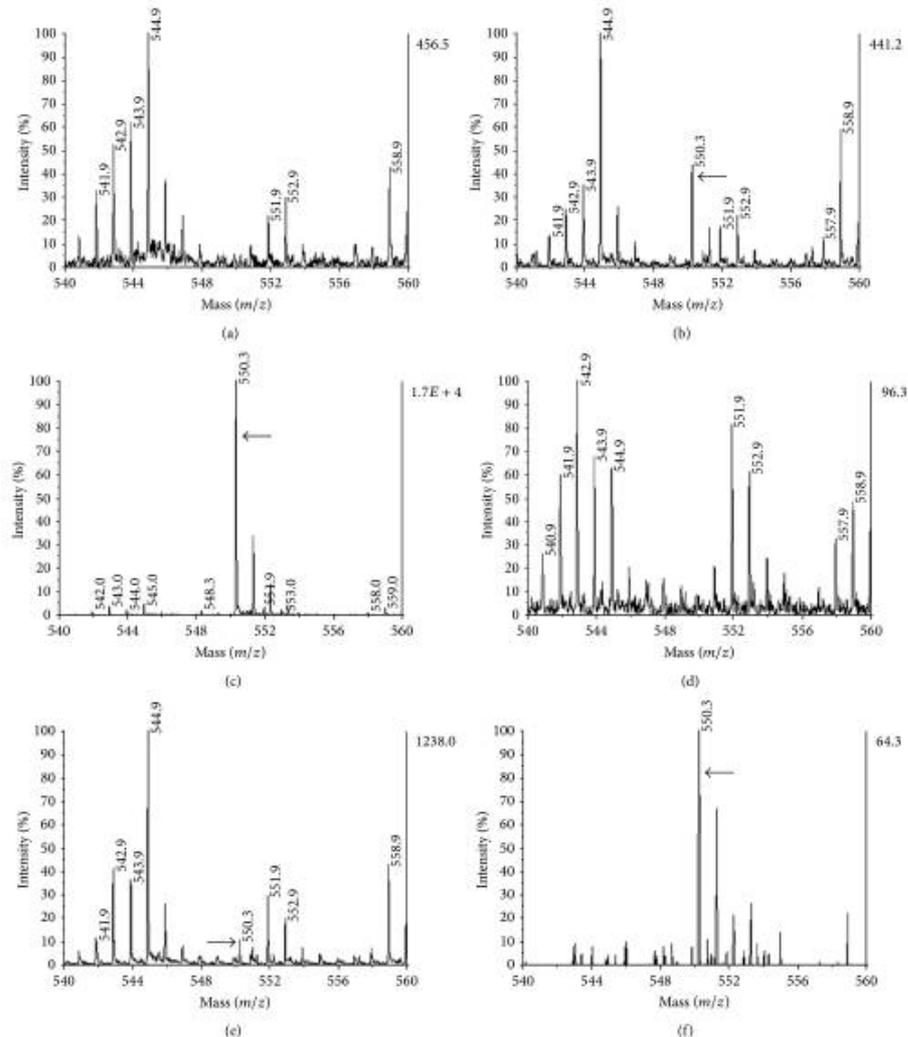


FIGURA 9. Monitorización del sulfoglicolípido IG20 en homogeneizados de tejido por espectrometría de masas.(15)

En los homogeneizados, a los que se les había administrado el sulfoglicolípido IG20, de la médula espinal (a) o del cerebro (d) no obtuvieron ninguna señal. La extracción de todos los glicolípidos permitió la detección del glucósido sintético (IG20) en extractos de médula espinal (b) y del cerebro (e). Cuando la suspensión tisular fue desproteinizada por la proteinasa K antes de la extracción de los glicolípidos, se obtuvo una señal más alta para el

sulfoglicolípido IG20 ((c), (f)). Las flechas corresponden a la señal del sulfoglicolípido IG20.(15)

Funciones del sulfoglicolípido IG20

El sulfoglicolípido IG20 inhibe la proliferación de astrocitos y células de microglía secuestrando la proteína RhoGDI α soluble, que es un regulador de las RhoGTPasas. Esta inhibición tiene lugar principalmente en el citosol de las células gliales, sin afectar a otros tipos de células neurales. Se han observado efectos positivos como el crecimiento de neuronas corticales, de oligodendrocitos y la producción de MBP (proteína básica de la mielina), así como un abundante crecimiento neuronal en los ganglios de la raíz dorsal. La inhibición glial producida por el sulfoglicolípido IG20 podría ser revertida por la retirada del compuesto. Esto nos indica que este compuesto podría ser un buen candidato para el control de la cicatriz glial; pero son necesarios estudios en modelos animales con lesión medular para respaldar el potencial del sulfoglicolípido IG20. La inhibición reversible de las células gliales y la promoción de efectos positivos en neuronas y oligodendrocitos por el sulfoglicolípido IG20, o sus derivados, constituye un acercamiento muy útil para futuras terapias en patologías del SNC.(13)

Para corroborar la localización del sulfoglicolípido IG20 en el citosol de las células gliales, se unió covalentemente un grupo fluorescente NBD al grupo amino del compuesto (Figura 10a).(13)

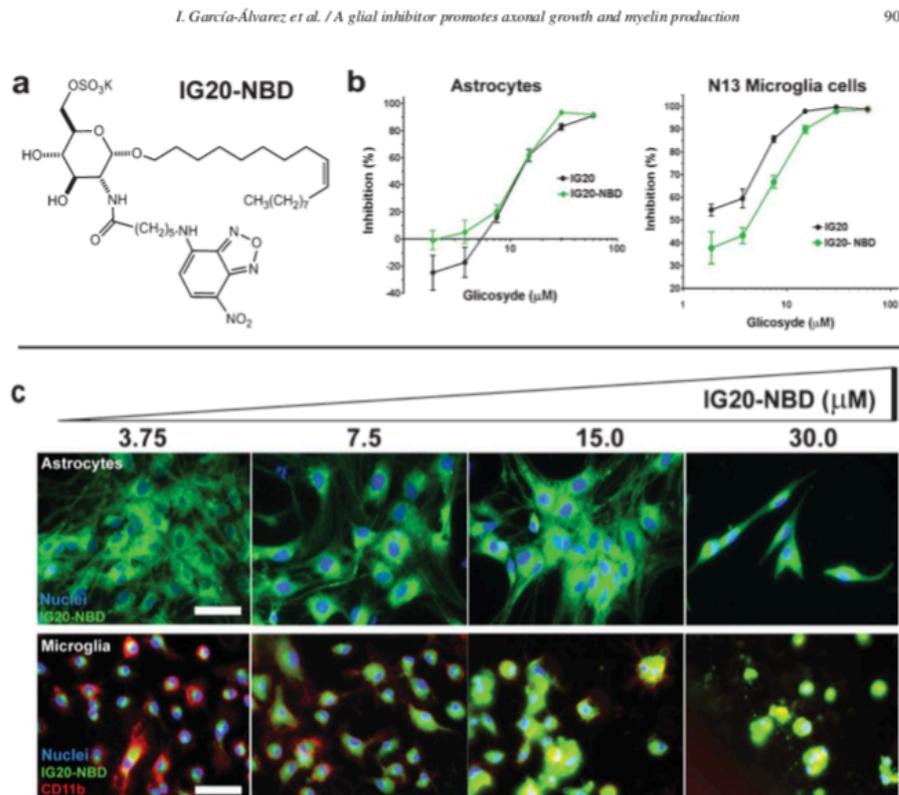


FIGURA 10. El derivado del sulfoglicolípido IG20 (IG20-NBD) inhibe la proliferación glial y fue localizado en el citosol de astrocitos y células de microglía.(13)

El grupo NBD le confiere fluorescencia al sulfoglicolípido IG20, esto permite el seguimiento subcelular del compuesto en células gliales tratadas con el glicósido

IG20-NBD. La inhibición de la proliferación, por el compuesto IG20-NBD, de astrocitos y de la línea celular N13 de microglía fue similar a la del sulfoglicolípido IG20 (Figura 10b).(13)

En (c) los cultivos primarios de astrocitos y células de microglía fueron tratados con el compuesto IG20-NBD. Aquí las células gliales fueron invadidas por dicho compuesto que fue localizado en forma de gránulos o vesículas en el citosol. A bajas concentraciones del glicósido IG20-NBD (3,75 y 7,5 μ M) la microglía primaria (células CD11b+) mostró una señal del glicósido IG20-NBD en los polos perinucleares. La creciente concentración del compuesto IG20-NBD produjo agregación y desprendimiento del sustrato del cultivo celular en ambas células gliales.(13) Esto demuestra cómo el sulfoglicolípido IG20 disminuye la concentración tanto de astrocitos como de células de microglía. Además, se confirma que la unión covalente del grupo fluorescente NBD no perjudica a su acción y además facilita el seguimiento del sulfoglicolípido IG20.

6 CONCLUSIÓN

La lesión medular es multifactorial, y por esto se debe tratar de manera multidisciplinar. Cada vez son más numerosos los compuestos que parecen ser efectivos en la recuperación, pero la idea de la monoterapia cada vez es más lejana, se apuesta por un modelo de terapia combinada. Después de haber apartado algunos compuestos como la metilprednisolona por su dudoso balance beneficio-riesgo, aparecen nuevas alternativas como es la terapia NC1 con células autólogas que demuestran una gran eficacia clínica en la recuperación motora y sensorial, ya que se están utilizando actualmente. Y también se están usando biomateriales que proporcionan a las células que van a ser implantadas un soporte que les brinda un microambiente que permite su proliferación y crecimiento. Estos avances dan esperanza y fuerzas para seguir investigando y dan pie a nuevas alternativas como pueden ser la gabapentina, las células de aldainoglia y el sulfoglicolípido IG20 que promueven el crecimiento axonal, la remielinización y la reconexión de las vías neuronales. Es importante que se siga investigando para que estos compuestos puedan llegar a usarse en clínica.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Doncel-Pérez E, Nieto-Sampedro M. Aldynoglia cells and modulation of RhoGTPase activity as useful tools for spinal cord injury repair. *Neural Regen Res.* 2016;11(7):1043–5.
2. Egawa N, Lok J, Washida K, Arai K. Mechanisms of Axonal Damage and Repair after Central Nervous System Injury. *Transl Stroke Res [Internet].* 2017;8(1):14–21.
3. Moreno García I. Síndrome del lesionado medular tratamiento, rehabilitación y cuidados continuos. 2013;17.
4. CIMA. Ficha Técnica Urbason. p. <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/34023/340>.
5. Ye J, Qin Y, Tang Y, Ma M, Wang P, Huang L, et al. Methylprednisolone inhibits the proliferation of endogenous neural stem cells in nonhuman primates with spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2018;29(2):199–207.
6. Bowers CA, Kundu B, Rosenbluth J, Hawryluk GWJ. Patients with spinal cord injuries favor administration of methylprednisolone. *PLoS One.* 2016;11(1):1–12.
7. Plaza VB, Pacheco BM, Aguilar CM, Valenzuela JF, Pérez JJZ. Lesión de la médula espinal. Actualización bibliográfica: Fisiopatología y tratamiento inicial. *Coluna/Columna.* 2012;11(1):73–6.
8. CIMA. Ficha Técnica NC1. p. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/tera>.
9. Parra-cid C, Tiscareño-pérez A, Gómez-garcía R. Biomateriales : Pieza clave en la reparación de las lesiones medulares. *Investig en Discapac [Internet].* 2014;3(1):25–32.
10. Díaz-Martínez NE, Velasco I. Inhibición del crecimiento axonal por proteoglicanos de condroitin sulfata en el sistema nervioso central. *Rev Investig Clin.* 2009;61(2):140–9.
11. CIMA. Ficha Técnica Gabapentina Cinfa 300 y 400 mg. p. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67970/67970_.
12. Sun W, Larson MJE, Kiyoshi CM, Annett AJ, Stalker WA, Peng J, et al. Gabapentinoid treatment promotes corticospinal plasticity and regeneration following murine spinal cord injury. *J Clin Invest.* 2020;130(1):345–58.
13. García-Álvarez I, Fernández-Mayoralas A, Moreno-Lillo S, Sánchez-Sierra M, Nieto-Sampedro M, Doncel-Pérez E. Inhibition of glial proliferation, promotion of axonal growth and myelin production by synthetic glycolipid: A new approach for spinal cord injury treatment. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(6):895–910.
14. García-Álvarez I, Doncel-Pérez E, García-Junceda E, Fernández-Mayoralas A, Garrido L. Sustratos electrohilados de poli(hidroxibutirato-co-hidroxihexanoato) con glicósidos para reparación de la lesión medular. *Trauma (Spain).* 2014;25(2):63–73.
15. Sánchez-Sierra M, García-Álvarez I, Fernández-Mayoralas A, Moreno-Lillo S, Barroso García G, Moral Dardé V, et al. Mass spectrometry in pharmacokinetic studies of a synthetic compound for spinal cord injury treatment. *Biomed Res Int.* 2015;2015(November 2014).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.