



FORMULACIONES PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: NO SÓLO DETENER LA ENFERMEDAD, TAMBIÉN REPARAR

Autora: Marta Oñaderra Medina

Trabajo fin de grado

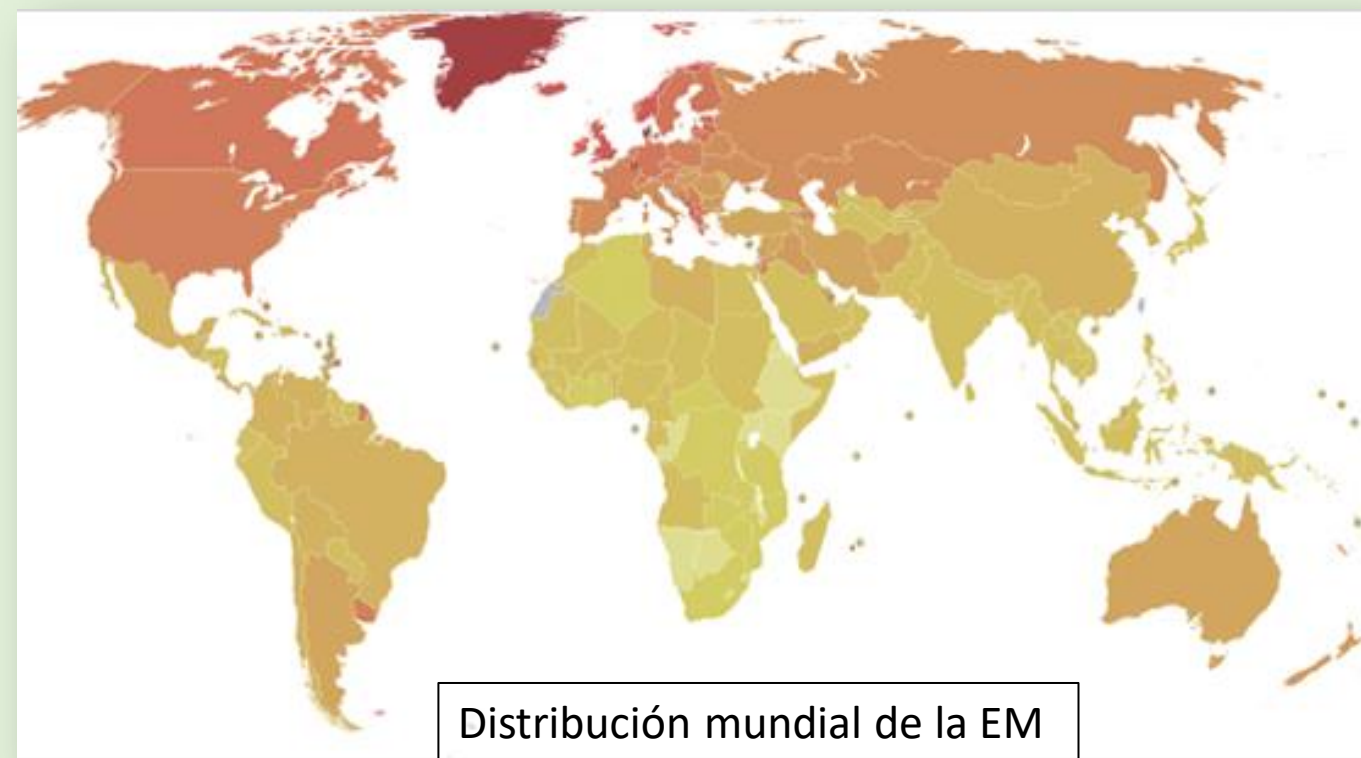
Junio 2019

Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del SNC que se caracteriza por ser un proceso inflamatorio, desmielinizante y neurodegenerativo. La destrucción de la mielina causa la ralentización en la conducción del impulso nervioso, así como la aparición de disfunciones neurológicas.



Distribución mundial de la EM

Tipos

- Recurrente-remitente (EMRR)
- Progresiva secundaria (EMPS)
- Progresiva primaria (EMPP)
- Progresiva recidivante (EMPR)

La prevalencia es de:

47.000
en España

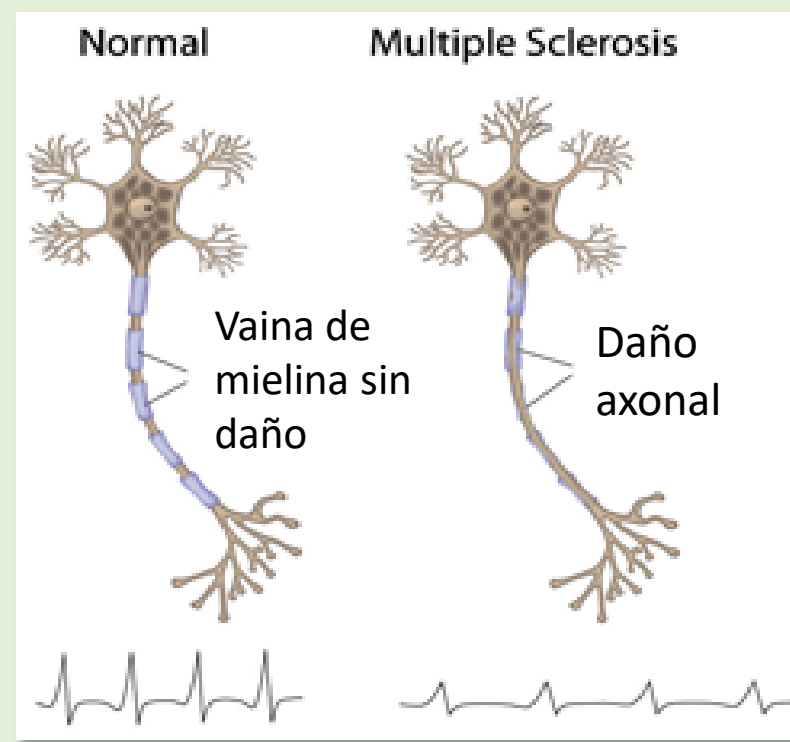
600.000
en Europa

2.500.000
a nivel
mundial

El 70%
son ♀

Síntomas:

- Espasticidad y alteraciones de la sensibilidad
- Trastornos del habla
- Fatiga
- Trastornos genitourinarios y gastrointestinales
- Disfunción sexual
- Ataxia, temblor y trastorno de la marcha
- Deterioro cognitivo y trastornos emocionales



OBJETIVOS

- Ahondar en los tratamientos aprobados para la EM.
- Profundizar en las nuevas líneas de abordaje terapéutico como la remielinización.
- Estudiar trabajos que completen la remisión del deterioro causado en fases más avanzadas de la enfermedad.

METODOLOGÍA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TRATAMIENTOS APROBADOS

Tratamientos orales:

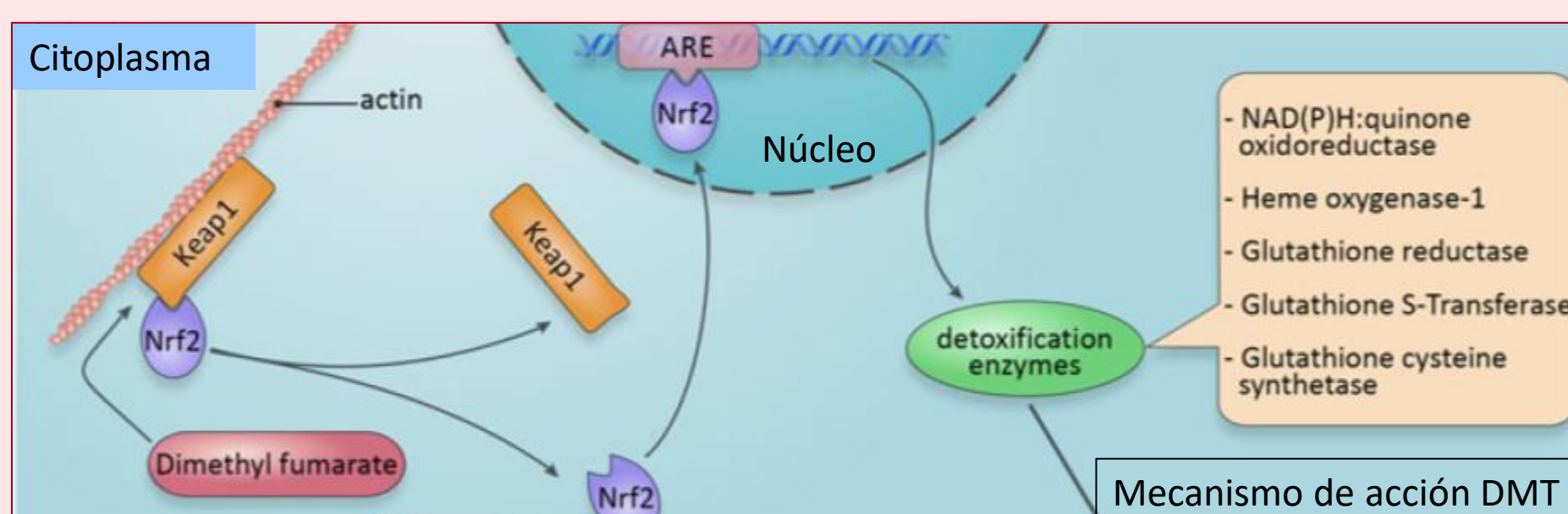
- Fingolimod (Gilenya®):** antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) → bloquea la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos
- Teriflunomida (Aubagio®)**

Inhibe a la dihidroorotato deshidrogenasa de los linfocitos en proliferación

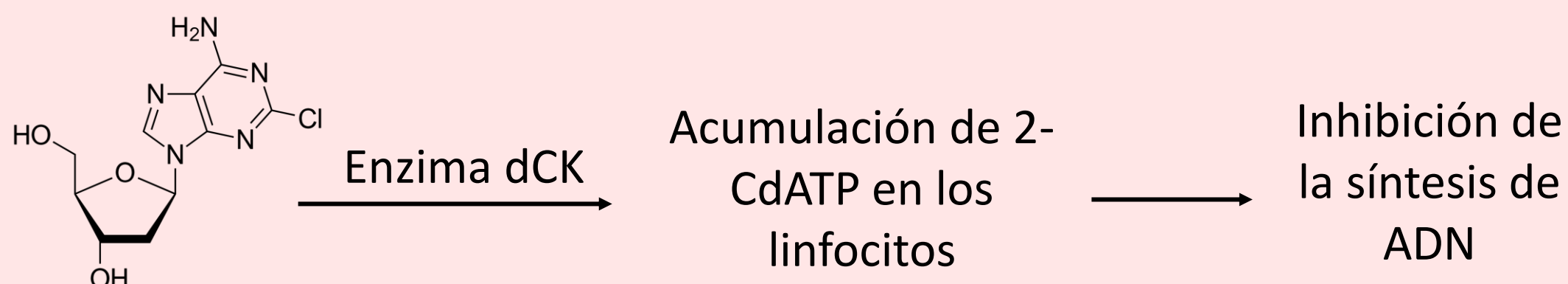
Bloquea la síntesis de pirimidina

Frena el ciclo celular en fase S

- Dimetilfumarato (DMT) (Tecfidera®)**

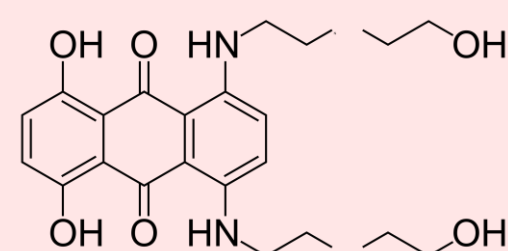


- Cladribina (Mavenclad®):** análogo de la desoxiadenosina.



Tratamientos parenterales:

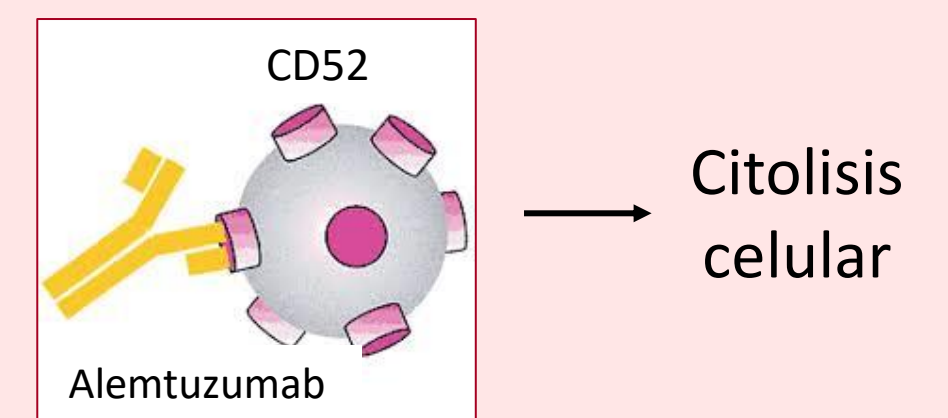
- Interferón beta:** disminuye la activación de los linfocitos T, reduce las citoquinas proinflamatorias, induce a la formación de células T reguladoras y evita que los leucocitos atraviesen la BHE.
- Mitoxantrona (Novantrone®):**
 - Inhibe la migración de monocitos y linfocitos
 - Disminuye los niveles de TNF e IL-2
 - Evita que la mielina sea degradada por los macrófagos
- Acetato de glatirámico (Copaxone®):** mecanismo de acción no bien definido



- Natalizumab (Tysabri®)**

Bloqueo → No adhesión de los linfocitos al endotelio vascular

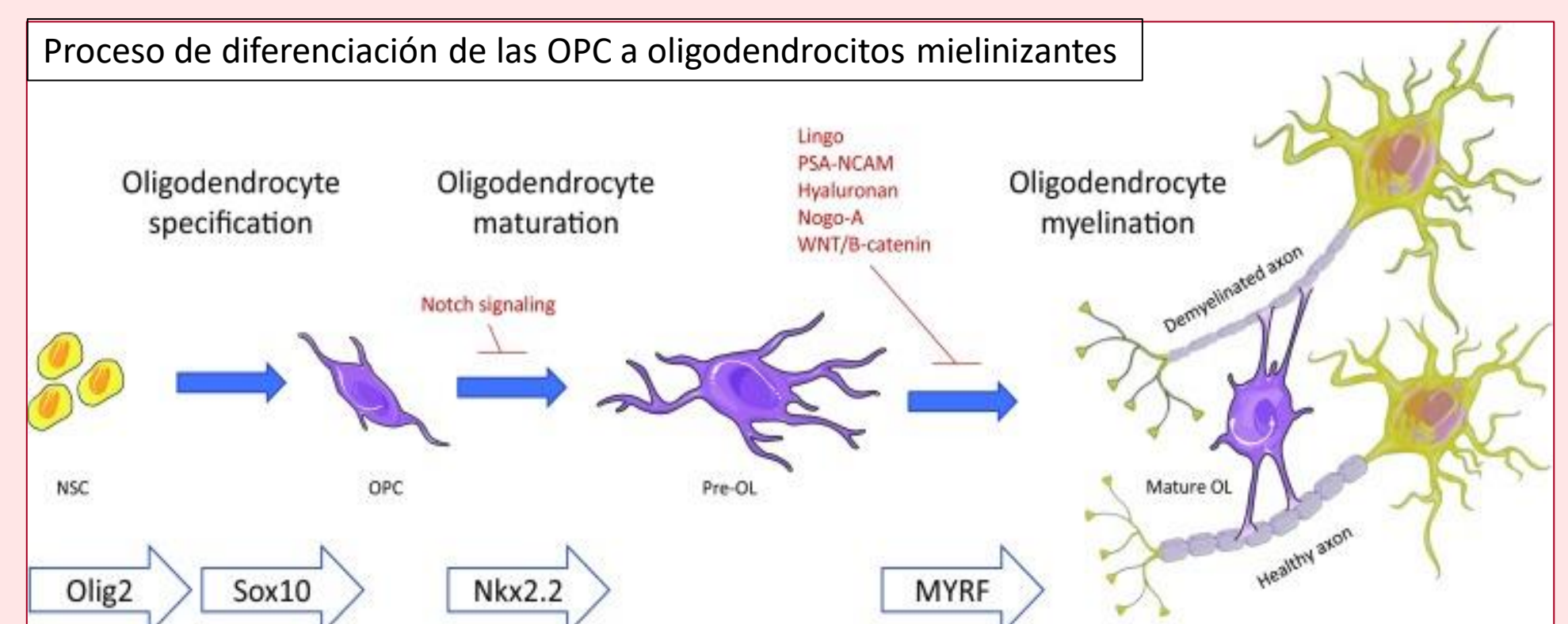
- Alemtuzumab (Lemtrada®)**



- Ocrelizumab (Ocrevus®):** actúa sobre el antígeno de superficie CD20, reduciendo células B

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Siponimod y ozanimod:** modulador selectivo de S1PR1 y S1PR5 → reduce los linfocitos circulantes y regula la respuesta inmune
- Anticuerpos monoclonales:** ofatumumab
- REMIELINIZACIÓN**



- Fumarato de clemastina
- GSK239512
- Opicinumab: bloquea a LINGO-1
- Fumarato de quetiapina
- Domperidona → ↑ prolactina → ↑ remielinización
- Biotina: cofactor esencial de la acetil-CoA carboxilasa.
- Simvastatina

- Terapias basadas en células madre**

- Trasplante autólogo de células hematopoyéticas
- Células madre mesenquimales

CONCLUSIÓN

- La EM es una enfermedad con alta prevalencia, por lo que existe la necesidad de controlarla y reestablecer las funciones dañadas en los pacientes con EM más avanzada.
- En las últimas décadas se han aprobado numerosos tratamientos o terapias modificadoras de la enfermedad, que frenan o retrasan la enfermedad pero no la curan.
- Las nuevas líneas de investigación buscan el desarrollo de moléculas que permitan la remielinización de las zonas afectadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bove RM, Green AJ. Remyelinating Pharmacotherapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):894-904.
- Esclerosis Múltiple España [Internet]. Available from: <https://www.esclerosismultiple.com/>.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-24.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389(10076):1357-66.
- Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2017;65(5):883-91.
- Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2193-207.
- Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019;68(1):25-38.
- Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines*. 2019;7(1).
- Hooijmans CR, Hlavica M, Schuler FAF, Good N, Good A, Baumgartner L, et al. Remyelination promoting therapies in multiple sclerosis animal models: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):822.