

Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple

Gema M. Varo-Sánchez, M. Dolores Cuenca-López, Óscar Fernández-Fernández, Joaquín Jordan

Resumen. La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa crónica más frecuente en jóvenes adultos, pero carece de un tratamiento farmacológico definitivo. Es una enfermedad heterogénea, desde el punto de vista inmunológico, neuropatológico y clínico, al igual que lo es su respuesta a las distintas terapias. Durante las últimas dos décadas, la farmacología ha centrado sus esfuerzos en el desarrollo de fármacos modificadores del curso de esta enfermedad, con el objetivo de reducir la frecuencia de los brotes y la velocidad de progresión de la discapacidad que produce la enfermedad. Sin embargo, hoy día no disponemos de un fármaco capaz de presentar un efecto curativo que estabilice por completo la enfermedad, y las estrategias neuroprotectoras y neurorreparadoras están en sus inicios. En este trabajo realizamos una revisión crítica de las diferentes vías patogénicas que participan en la esclerosis múltiple y discutimos las diferentes aproximaciones farmacológicas realizadas, basándonos en los ensayos clínicos que están actualmente en desarrollo. Es previsible que en un futuro próximo consigamos, primero, estabilizar por completo la enfermedad y, más adelante, recuperar parte de las funciones alteradas que ocasiona esta enfermedad. La investigación tiene lugar a tal ritmo que sólo se puede ser optimista y pensar que seremos capaces de mejorar pronto la situación de las personas que padecen la enfermedad.

Palabras clave. Desmielinización. Dianas farmacológicas. Esclerosis múltiple. Neurodegeneración. Neuroprotección. Neurorrehabilitación.

Introducción

La terapia dirigida hacia diferentes fases del proceso inmune de la esclerosis múltiple (EM) puede ser razonable en el desarrollo de nuevos tratamientos, empleando como estrategia la terapia combinada [1]. Las dianas farmacológicas en el tratamiento de la EM se recogen en la figura y se detallan a continuación.

Metaloproteinasas de matriz

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas que escinden componentes de la matriz extracelular, factores de crecimiento, citocinas y receptores celulares. Su actividad puede verse reducida por la acción de inhibidores tisulares endógenos o TIMP. Un ejemplo es la MMP-9, que participa en la proteólisis de las moléculas de adhesión facilitando el paso de los linfocitos T (L_T) reactivados a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

Las MMP son importantes biomarcadores de la EM [2], pues contribuyen en el daño inflamatorio de la mielina y en la integridad de la BHE. A pesar de presentarse como magníficas dianas terapéuticas,

existen estudios en los que no se ha demostrado su efectividad [3].

Se utilizan fármacos que modulan las rutas celulares donde participan las MMP como modificadores del curso de la enfermedad; de entre ellos, destacamos el interferón (IFN).

Los IFN son citocinas producidas por las células eucariotas que intervienen en mecanismos antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativos ante infecciones virales u otros inductores biológicos. Los IFN se clasifican según su especificidad antigénica en tipo I (α y β) y tipo II (γ). Recientemente, se ha demostrado que el IFN- β aumenta la concentración sérica del TIMP-1 en pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR), rehabilitando la BHE [4].

Los mecanismos de acción del IFN- β en la EM no están todavía esclarecidos, pero se unen a receptores de membrana específicos que activan determinados factores de transcripción, produciendo la síntesis de proteínas tales como la interleucina 10 (IL-10) y la 2'5'-oligodenilatosintetasa. En la tabla se detallan las principales acciones del IFN como tratamiento en la EM.

– *IFN- β 1b*. En 1993 fue aprobado el primer fármaco modificador del curso de la EMRR de aplicación subcutánea (Betaseron®), capaz de redu-

Grupo de Neurofarmacología; IDINE-UCLM (G.M. Varo-Sánchez, M.D. Cuenca-López, J. Jordán). Servicio de Análisis Clínicos; Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (G.M. Varo-Sánchez). Instituto de Neurociencias Clínicas; Hospital Regional Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández-Fernández). Departamento de Ciencias Médicas; Facultad de Medicina de Albacete; Universidad de Castilla-La Mancha; Albacete, España (J. Jordán).

Correspondencia:

Dr. Joaquín Jordan. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Avda. Almansa, 14. E-02006 Albacete.

Fax:

+34 967 599 327.

E-mail:

joaquin.jordan@uclm.es

Aceptado tras revisión externa:

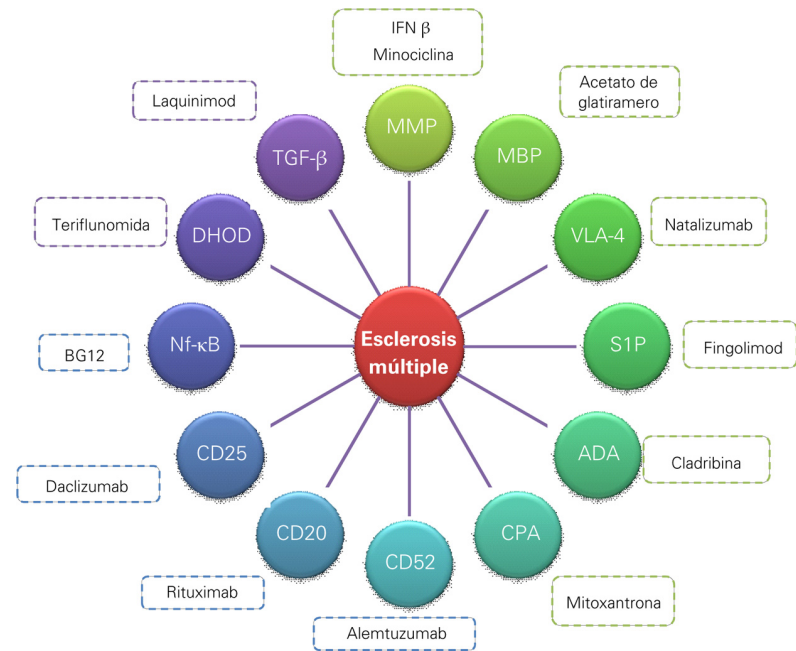
23.02.11.

Cómo citar este artículo:

Varo-Sánchez GM, Cuenca-López MD, Fernández-Fernández O, Jordán J. Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2011; 53: 27-34.

© 2011 Revista de Neurología

Figura. Dianas farmacológicas y sus fármacos moduladores usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple.



cir el número de brotes y la frecuencia de lesiones cerebrales [5].

En un primer estudio de fase III, los pacientes recibieron una dosis de placebo o de IFN-β durante un periodo de dos años [6]. El número de brotes anuales se vio reducido significativamente en el grupo con IFN-β y la resonancia magnética (RM) mostró una reducción significativa de las lesiones.

Otro estudio mostraba que IFN-β 1b reduce considerablemente la incidencia de progresión secundaria [7]. No obstante, IFN-β 1b conlleva la aparición de efectos secundarios (linfopenia, cefalea, aumento de enzimas hepáticas, etc.).

- *IFN-β 1a*. Un estudio con Avonex® puso de manifiesto una disminución en la exacerbaciones típicas de la EM [8]. Fue aprobado para la EMRR en 1996 después de los datos obtenidos en un estudio clínico que mostraba una reducción en el número de brotes y de las lesiones observadas con RM [9].

En 1998 se aprobó en Europa el uso de Rebif®, demostrando alguna diferencia con Avonex [10] con menor dosis. La prevención de brotes y la reducción en el ritmo de progresión de la discapacidad por IFN-β 1a administrado subcutánea-

mente condujo a su aprobación en el tratamiento de la EMRR [11,12].

Otro fármaco inhibidor de las MMP es la minociclina, un antibiótico de la familia de las tetraciclinas capaz de cruzar la BHE. Además, ejerce efectos neuroprotectores sobre diversos modelos experimentales (isquemia cerebral, Parkinson, EM, etc.) [13,14]. En un estudio de 10 pacientes bajo tratamiento con minociclina, se demostró una reducción en el número de lesiones del sistema nervioso central (SNC) evaluadas por RM [15]; los autores propusieron como mecanismo de acción la limitación en la migración de células inflamatorias a través de la BHE. En 2008, el mismo grupo publicó otro estudio que mostraba una tasa de recidiva anualizada de 1,2 durante el período previo y de 0,25 durante el tratamiento [16]. El estudio presenta como inconveniente el pequeño tamaño muestral, que hace necesaria su investigación como posible futuro fármaco en la EM.

Proteína básica de la mielina

La proteína básica de la mielina (MBP) es un componente fundamental en la mielina, la vaina de los oligodendrocitos y las células de Schwann del sistema nervioso.

Un fármaco con similitud inmunológica a la MBP es un copolímero sintético, el acetato de glatiramer (AG) o Copaxone®. Se investigó durante unos 30 años, hasta que en 1996 la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense lo aprobó como tratamiento de primera línea.

El mecanismo de acción es inmunomodulador [17-19]. El AG interfiere con la célula presentadora de antígeno y compite con la MBP por la unión al MHC [20]. Una vez formado el complejo MHC-AG, compite con el complejo MHC-MBP por la unión al receptor de L_T [21]. El AG tiene alta afinidad de unión al MHC, reprime la actividad de los linfocitos Th1 y promueve la respuesta celular de los Th2 y Th3 [22,23], aumentando la producción de citocinas antiinflamatorias [24]. Una vez en el SNC, produciría, además, sustancias neuroprotectoras, contribuyendo a la neuroprotección y a la neurogénesis [25]. Puede emplearse como una alternativa al IFN-β en la EMRR [26].

El AG ha mostrado ser efectivo en la prevención y supresión de efectos adversos, y estudios en fase II y III muestran un efecto positivo en cuanto al número de brotes [27], así como los beneficios de la administración temprana del AG [28]. Al contrario que el IFN, el AG no causa anomalías en la fun-

ción hepática o leucopenia, y no está asociado con la depresión.

El estudio PRECISE ha demostrado que el tratamiento precoz con AG ofrece a los pacientes con un brote inicial un retraso de la conversión a enfermedad clínicamente definida de hasta 2,7 años de media. Además, se reduce en un 22% el volumen de lesiones cerebrales evaluadas por RM y se produce una menor atrofia cerebral [29].

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son glucoproteínas que se expresan en la superficie celular y cuya función es facilitar la unión a otras células o la circulación a través de los tejidos. Atendiendo a su estructura, se clasifican en: selectinas, integrinas y miembros de la familia de las inmunoglobulinas. Un ejemplo de integrina es la VLA-4, presente en los linfocitos activados y que se une a proteínas de la matriz extracelular y al endotelio vascular a través de la molécula de adhesión vascular celular VCAM-1. Al interactuar VLA-4 con VCAM-1, se movilizan los linfocitos hacia el foco inflamatorio. El papel de la integrina es regular la migración transendotelial de los L_T activados, lo que ocasiona la secreción de MMP y el consecuente deterioro de la BHE.

La expresión de las moléculas de adhesión regula el proceso inflamatorio, siendo crucial en el estudio de nuevas dianas farmacológicas que modulen la respuesta inflamatoria en la EM. Un ejemplo es el natalizumab o Tysabri®, un anticuerpo monoclonal recombinante antiintegrina [30]. Se une al antígeno VLA-4, en concreto de forma específica a la subunidad α_4 de la integrina $\alpha_4\beta_1$ de la superficie de los L_T activados. El natalizumab bloquea la unión de la integrina a las moléculas de adhesión VCAM1 y MAdCAM1, y previene la migración de los linfocitos desde la periferia al SNC.

El estudio en fase III AFFIRM demostró que el natalizumab reduce el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad un 42% a los dos años, la tasa de brotes al año un 68%, y un 83% la carga lesional.

Este fármaco no ha estado exento de polémica. En 2005, la muerte de dos pacientes que participaban en un ensayo clínico como consecuencia de una patología viral, la leucoencefalopatía multifocal progresiva [31], provocó que la empresa farmacéutica lo retirara. Un año más tarde, y después de múltiples investigaciones sobre la seguridad del fármaco, la FDA aprobó el uso del natalizumab bajo determinadas circunstancias, tras los resultados positivos registrados en dos ensayos clínicos [32,33].

Tabla. Principales acciones del interferón beta.

Inhibición de la proliferación de linfocitos T y disminución de la producción de interferon beta
Inducción de citocinas antiinflamatorias e inhibición de proinflamatorias
Inhibición de la producción de metaloproteinasas de matriz y de la expresión de moléculas de adhesión celular
Inhibición de la expresión del MHCII con disminución de la presentación del antígeno en el sistema nervioso central
Inducción de la función reguladora celular de CD8 e inhibición de la activación de monocitos

Esfingosina 1-fosfato (SP1)

Los fosfolípidos basados en esfingosina son componentes estructurales abundantes de las membranas celulares y poseen una función quimiotáctica de células linfoides. Células T y B expresan unos altos niveles del receptor SP1, y la migración linfocítica desde los nódulos linfáticos al timo es dependiente de la función de este receptor [34,35]. Los receptores SP1 son también altamente expresados en el SNC y probablemente tengan un efecto neuroprotector [36].

El fingolimod (FTY-720) es un fármaco modulador del receptor SP1 en tejidos linfoides y neuronales. El fingolimod fosfato es un análogo estructural del SP1; su unión al receptor en linfocitos los hace insensibles a la señal SP1, quedando atrapados por ellos en los órganos linfoides secundarios [36]. La administración de fingolimod produce un rápido y reversible descenso en los L_T circulantes, pero no resulta en una inmunosupresión.

Se han completado dos largos estudios de fase III en EMRR que mostraron menores brotes anuales y una mejoría en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) y en las lesiones [37,38].

Debido a la ubicuidad de los receptores SP1, el fingolimod puede tener varios efectos secundarios (disnea, nasofaringitis, cefalea, diarrea, náuseas y aumentos asintomáticos de enzimas hepáticas). El 22 de septiembre de 2010, el fingolimod (rINN, codenamed FTY720) fue el primer fármaco oral aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para la EMRR.

Adenosina desaminasa

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima del metabolismo de las purinas, cuya deficiencia se aso-

cia a una inmunodeficiencia combinada grave que afecta a la función tanto de los L_T como de los L_B .

La cladribina es resistente a la ADA, análoga al nucleósido purina. Después de una fosforilación intracelular, su fracción trifosfato activa es acumulada en linfocitos y monocitos, resultando en una interrupción de síntesis y reparación de ADN, que desencadena una apoptosis [39]. Esto origina una profunda y prolongada depleción de linfocitos, afectando mayoritariamente a las células T CD4+.

Los estudios pivote llevados a cabo con este fármaco muestran que la administración parenteral de cladribina tiene eficacia en el tratamiento de la EMRR [40,41]; sin embargo, los resultados de los estudios de la forma de EM progresiva han mostrado ser más conflictivos [42,43]. Este fármaco está en la actualidad en evaluación por las agencias reguladoras de Europa y Estados Unidos.

Células presentadoras de antígeno

Las células presentadoras de antígeno (CPA) son proteínas de la superficie celular que se unen y presentan péptidos o fragmentos antigénicos a los L_T . Una estrategia perseguida en el tratamiento de la EM es la inhibición de la proliferación de L_T , y de forma más específica de las CPA, para evitar su reconocimiento y posterior activación en el proceso autoinmune de la enfermedad.

La mitoxantrona (Novantrone[®]) es un fármaco desarrollado en los años setenta como antineoplásico, con propiedades inmunosupresivas e inmunomoduladoras. Se intercala con el ADN e inhibe su síntesis. Además de su efecto inmunosupresor sobre la proliferación celular [44,45], se han descrito propiedades inmunomoduladoras, incluyendo la inhibición de la secreción de INF- γ , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-2.

Está aprobado para el tratamiento de la EMRR en la que ha fracasado el tratamiento clásico, y en la EM secundaria progresiva. Diversos estudios confirman su eficacia mostrando efectos positivos en los distintos parámetros analizados según la escala EDSS, la reducción en el número de brotes, etc [46-48].

En la actualidad, el uso de mitoxantrona decae considerablemente, ante un porcentaje elevado de alteraciones cardíacas y hematológicas [49].

CD52

CD52 es un antígeno presente en la superficie de más del 95% de los L_T y L_B , monocitos y macrófagos

[50,51]. Aquellos fármacos que interactúen con el antígeno CD52 podrían utilizarse en la EM, aunque actualmente no existe ninguno aprobado como tratamiento de primera línea.

Disponemos del anticuerpo monoclonal CAMPATH-1H (alemtuzumab), que se utilizó inicialmente en el tratamiento de alteraciones linfoides [52,53]. El alemtuzumab elimina las células portadoras de CD52 a través de una lisis mediada por una reacción de fijación del complemento e induciendo apoptosis; una simple inyección produce una prolongada y sostenida leucopenia.

Dos estudios piloto demostraron una notable supresión de los brotes y actividad de las lesiones en la EMRR y la EM secundaria progresiva, aunque no se observaron beneficios en la EM primaria progresiva [54-56].

Un estudio en fase II/III comparó el alemtuzumab con IFN- β 1a de alta dosis para el tratamiento de pacientes con EMRR. El ensayo demuestra que el alemtuzumab resultó más eficaz que el IFN en la reducción de brotes y de la progresión, pero se asoció con fenómenos de autoinmunidad [57].

CD20

CD20 es un antígeno de superficie expresado en L_B maduros e inmaduros [58], cuya inhibición ha sido propuesta como mecanismo de acción para fármacos como el rituximab, que es un anticuerpo cuya diana es el antígeno CD20. Entre sus funciones están la destrucción de las células diana a través de una lisis celular mediada por la activación del complemento, del anticuerpo y por apoptosis [59]; esto supone que una infusión intravenosa ocasiona un rápido descenso de los L_B circulantes. Un estudio multicéntrico no ha mostrado todavía resultados concluyentes para el tratamiento de la EM [60].

Para mejorar los efectos observados con el rituximab, se está realizando un estudio de seis meses en fase II, que compara inyecciones de ocrelizumab con IFN- β y placebo, para evitar la producción de anticuerpos anti-CD20, en la EMRR [61].

CD25

CD25 es la cadena alfa del receptor IL-2 presente en las células T y B activadas, los precursores mieloides y oligodendrocitos. Se asocia con CD122 para formar un heterodímero, que puede actuar como un receptor de alta afinidad para IL-2. El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con-

tra la subunidad α del receptor CD25 en linfocitos activados. El bloqueo de CD25 en estas células produce una subregulación de la proliferación de los L_T y L_B debido a una reducción en la liberación de citocinas proinflamatorias [62].

Los estudios sugieren que el beneficio clínico del daclizumab está mediado por una generación de células *natural killer* CD56+ con efectos regulatorios [63]. También bloquea CD25 en células T reguladoras, con propiedades antiinflamatorias en la patogenia de la EM, y su número disminuye tras el tratamiento [64].

El ensayo clínico en fase II CHOICE es el primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad del daclizumab [65]. Demostró que añadir daclizumab al IFN- β reduce el número de nuevas lesiones y disminuye la actividad inflamatoria de la EM.

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico en fase II que evalúa la eficacia como monoterapia.

Factor nuclear kappa B

El ácido fumárico es un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico cuya función principal es fuente de energía intracelular en forma de adenosín trifosfato (ATP).

En la EM, el ácido fumárico oral o BG12 parece tener efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores; sin embargo, su mecanismo de acción no se conoce bien. Se piensa que afecta a factores de transcripción nucleares que resultan en una regulación de la respuesta y la función del sistema inmune al estrés oxidativo [66,67]. En estudios *in vitro* con el dimetilfumarato éster (DMF), se describe un efecto inhibitorio de la transcripción de factor nuclear kappa B (NF- κ B), dependiente de TNF- α , sobre células endoteliales humanas. El DMF y su metabolito primario monometilfumarato afecta a varios tipos de células del sistema inmune, pero específicamente originan una apoptosis de células T activas y un cambio en el patrón de citocinas de Th1 a Th2 [68,69].

Actualmente están en curso dos estudios clínicos en fase III que ayudarán a dilucidar el empleo potencial de este fármaco en el tratamiento de la EMRR [70].

Dihidroorotato deshidrogenasa

La dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD) es una enzima de localización mitocondrial responsable

de la síntesis *de novo* de nucleótidos pirimidínicos. Existe un metabolito activo de leflunomida, la teriflunomida, que bloquea la síntesis *de novo* de pirimidina por inhibición de la DHOD en células T, B y otras poblaciones celulares, conduciendo a una disminución en la síntesis de ADN [71,72]. La teriflunomida tiene propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias. Sus efectos se han demostrado en modelos de ratones con reducción de los macrófagos y en la infiltración de células T en el SNC, así como en la preservación de la mielina y los oligodendrocitos [73].

La teriflunomida ha demostrado suprimir las manifestaciones clínicas y patológicas de la encefalomiелitis experimental autoinmune [74]. En el año 2006 se publicó el primer estudio clínico de fase II con más de 100 pacientes con EMRR y EM progresiva [75]. Se observaron retrasos en la aparición de la enfermedad, reducción de recidivas y mejorías en los síntomas clínicos.

Estudios adicionales demuestran que puede añadirse al tratamiento con IFN- β o AG, con evidencia de mejoras en el curso de la enfermedad a través de la RM y de los síntomas clínicos [76]. Recientemente, en el ECTRIMS 2010 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) se han comunicado resultados muy favorables con este fármaco [77,78].

Factor de crecimiento transformante beta

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) pertenece a la familia de factores de crecimiento de secreción, el cual desempeña diversas funciones en la célula: control del crecimiento y de la proliferación celular, así como procesos de diferenciación y apoptosis. La comprensión de la función y la regulación del TGF- β en la respuesta inmune ofrece buenas perspectivas terapéuticas para el control de la EM. Sin embargo, el principal mecanismo por el cual el TGF- β ejerce sus efectos protectores está todavía por dilucidar [79].

El laquinimod es un fármaco inmunomodulador que ejerce su acción terapéutica a través de la inducción de la liberación de TGF- β y favoreciendo la producción de otras citocinas [80].

Actualmente se están llevando a cabo dos estudios en fase III. Uno es el ALLEGRO, cuyo objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del laquinimod de 1.107 pacientes con EMRR [81]. El estudio aleatorizado BRAVO pretende comparar el efecto del tratamiento oral con laquinimod y otros dos grupos: IFN- β 1a o placebo en pacientes con

EMRR [82]. El objetivo primario del estudio es la tasa anual de brotes a los 24 meses, junto con la discapacidad acumulada y los resultados de RM cerebral como objetivos secundarios.

Conclusiones

Desde hace unas dos décadas se han desarrollado terapias dirigidas a alterar alguna de las cascadas patogénicas implicadas en la enfermedad, consiguiéndose cada vez terapias más eficaces, que en la actualidad consiguen reducir de forma significativa el número de brotes y el ritmo de progresión de la discapacidad que origina la enfermedad. Dado el mejor conocimiento de los aspectos básicos que originan el daño en la EM, es esperable que en un futuro relativamente próximo seamos capaces de detener por completo la enfermedad y que se desarrollen más las estrategias terapéuticas para intentar la neuroprotección.

Bibliografía

- Costello F, Stuve O, Weber MS, Zamvil SS, Frohman E. Combination therapies for multiple sclerosis: scientific rationale, clinical trials, and clinical practice. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 281-5.
- Shiryaev SA, Savinov AY, Cieplak P, Ratnikov BI, Motamedchaboki K, Smith JW, et al. Matrix metalloproteinase proteolysis of the myelin basic protein isoforms is a source of immunogenic peptides in autoimmune multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4: e4952.
- Hu J, Van den Steen PE, Sang QX, Opdenakker G. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 480-98.
- Melero-Fernández de Mera RM, García-Martínez E, Fernández-Gómez FJ, Hernández-Guijo JM, Aguirre N, Galindo MF, et al. ¿Es la vieja minociclina un nuevo fármaco neuroprotector? *Rev Neurol* 2008; 47: 31-8.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-6.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997; 49: 358-63.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-506.
- Chernajovsky Y, Mory Y, Chen L, Marks Z, Novick D, Rubinstein M, et al. Efficient constitutive production of human fibroblast interferon by hamster cells transformed with the IFN-beta 1 gene fused to an SV40 early promoter. *DNA* 1984; 3: 297-308.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43: 79-87.
- Jordán J, Fernández-Gómez FJ, Ramos M, Ikuta I, Aguirre N, Galindo MF. Minocycline and cytoprotection: shedding new light on a shadowy controversy. *Curr Drug Deliv* 2007; 4: 225-31.
- Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA, et al. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004; 55: 756.
- Zhang Y, Metz LM, Yong VW, Bell RB, Yeung M, Patry DG, et al. Pilot study of minocycline in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 185-91.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
- Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC, Melani E, Capello E, Inglese M, et al. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1127-33.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
- Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802-8.
- Gran B, Tranquill LR, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, et al. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurology* 2000; 55: 1704-14.
- Duda PW, Krieger JI, Schmied MC, Balentine C, Hafner DA. Human and murine CD4 T cell reactivity to a complex antigen: recognition of the synthetic random polypeptide glatiramer acetate. *J Immunol* 2000; 165: 7300-7.
- Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 647-53.
- Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol* 1998; 92: 113-21.
- Arnon R, Aharoni R. Neurogenesis and neuroprotection in the CNS—fundamental elements in the effect of glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders. *Mol Neurobiol* 2007; 36: 245-53.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14.

28. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 42-7.
29. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
30. Río-Izquierdo J, Montalbán X. Natalizumab en esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2009; 49: 265-9.
31. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-74.
32. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
34. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-60.
35. Chiba K. FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors. *Pharmacol Ther* 2005; 108: 308-19.
36. Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, Bilbe G, Hoyer D, et al. Brain sphingosine-1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 77-93.
37. Massberg S, Von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate—modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1088-91.
38. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
39. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1716-20.
40. Brouil JA, Roberts RJ, Schlein AL. Cladribine: an investigational immunomodulatory agent for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1814-21.
41. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Phys* 1999; 111: 35-44.
42. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology* 2000; 54: 1145-55.
43. Filippi M, Rovaris M, Rice GP, Sormani MP, Iannucci G, Giacomotti L, et al. The effect of cladribine on T(1) 'black hole' changes in progressive MS. *J Neurol Sci* 2000; 176: 42-4.
44. Rosenberg LS, Carvlin MJ, Krugh TR. The antitumor agent mitoxantrone binds cooperatively to DNA: evidence for heterogeneity in DNA conformation. *Biochemistry* 1986; 25: 1002-8.
45. Fidler JM, DeJong SQ, Gibbons JJ Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137: 727-32.
46. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-9.
47. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-8.
48. Debouverie M, Vandenberghe N, Morrissey SP, Anxionnat R, Pittion-Vouyovitch S, Vespignani H, et al. Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 407-12.
49. Pascual AM, Téllez N, Bosca I, Mallada J, Belenguer A, Abellan J, et al. Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Mult Scler* 2009; 15: 1303-10.
50. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 574-81.
51. Hale G, Dyer MJ, Clark MR, Phillips JM, Marcus R, Riechmann L, et al. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 1988; 2: 1394-9.
52. Cobbold SP, Hale G, Clark MR, Waldmann H. Purging in auto- and allografts: monoclonal antibodies which use human complement and other natural effector mechanisms. *Prog Clin Biol Res* 1990; 333: 139-52.
53. Moreau T, Thorpe J, Miller D, Moseley I, Hale G, Waldmann H, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298-301.
54. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006; 253: 98-108.
55. Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, Gawne-Cain M, MacManus D, Barker GJ, et al. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 1999; 53: 751-7.
56. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, Paolillo A, Davie CM, Hale G, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 296-304.
57. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-801.
58. Grillo-López AJ. Rituximab: an insider's historical perspective. *Semin Oncol* 2000; 27: 9-16.
59. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-95.
60. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
61. Hutas G. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody against CD20 for inflammatory disorders and B-cell malignancies. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 1206-15.
62. Martin R. Humanized anti-CD25 antibody treatment with daclizumab in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 23-6.
63. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2/Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5941-6.
64. Oh U, Blevins G, Griffith C, Richert N, Maric D, Lee CR, et al. Regulatory T cells are reduced during anti-CD25 antibody treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 471-9.
65. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 456-60.
66. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 977-81.
67. Stoof TJ, Flier J, Sampat S, Nieboer C, Tensen CP, Boorsma DM. The antipsoriatic drug dimethylfumarate strongly suppresses chemokine production in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1114-20.
68. De Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, Van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T

- helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2067-74.
69. Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1383-8.
 70. Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 101-7.
 71. Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, Fudali C, Woodward K, Robson PA, et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem J* 1998; 336: 299-303.
 72. Nakajima A, Yamanaka H, Kamatani N. Leflunomide: clinical effectiveness and mechanism of action. *Clin Calcium* 2003; 13: 771-5.
 73. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand* 2010; [Epub ahead of print].
 74. Merrill JE, Hanak S, Pu SF, Liang J, Dang C, Iglesias-Bregna D, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol* 2009; 256: 89-103.
 75. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894-900.
 76. Marriott JJ, O'Connor PW. Emerging therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Rev Recent Clin Trials* 2010; 5: 179-88.
 77. Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al; Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2011; 52: 227-38.
 78. Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al; Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2011; 52: 289-99.
 79. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. TGF-beta as a promising option in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 2009; 56: 929-36.
 80. Rammohan KW, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 1): S47-53.
 81. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085-92.
 82. Vollmer TL, Phillips JT, Goodman AD, Agius MA, Libonati MA, Giacchino JL, et al. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 511-20.

Pharmacological targets in multiple sclerosis

Summary. Multiple sclerosis is the most frequent chronic inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease in young adults, but has no definitive pharmacological treatment. It is a heterogeneous disease from the immunological, neuropathological and clinical point of view, as well as in terms of its response to different therapies. Over the last two decades, pharmacology has focused on developing drugs that are capable of modifying the course of this disease, with the aim of reducing the frequency of the outbreaks and the speed at which the disability produced by the disease progresses. Nevertheless, today, there are no drugs that are capable of offering a curative effect that can fully stabilise the disease, and neuroprotective and neuroreparative strategies are still in their early stages. In this work we carry out a critical review of the different pathogenic paths involved in multiple sclerosis and we discuss the different pharmacological approaches that have been followed, based on the clinical trials that are currently being conducted. In the near future it is to be expected that, first, we will manage to stabilise the disease completely and, later, recover some of the functions altered by this disease. Research is being conducted at such a rate that we have to be optimistic and think that soon we will be able to improve the situation of those who suffer from the disease.

Key words. Demyelination. Multiple sclerosis. Neurodegeneration. Neuroprotection. Neurorehabilitation. Pharmacological targets.