

INFORME DE PROGRESO PROYECTO M1 - REEM 2020

RESUMEN FINAL DEL ESTUDIO DE LOS
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
QUE JUEGAN UN PAPEL IMPORTANTE
EN LAS FORMAS PROGRESIVAS DE EM

red **Española** de
esclerosis **múltiple**



SUBPROYECTO 1: ESTUDIO DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA Y ADAPTATIVA EN LA EMPP.



Investigadora principal: Luisa María Villar Guimerans.
Jefa del Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Hemos encontrado que con el avance de la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) se produce un aumento de monocitos productores de citoquinas pro-inflamatorias, un incremento de linfocitos T CD4+ de memoria efectora y una disminución de los linfocitos T reguladores. Esto apunta a un cambio en la respuesta inmune en estos pacientes con el tiempo. Además, nuestros hallazgos muestran una clara asociación entre las células B activadas (plasmablastos) y la inflamación.

Por otro lado, hemos demostrado que el tratamiento con anticuerpos anti-CD20 (Ocrelizumab) en pacientes con EMPP disminuye drásticamente el número de células B en sangre y que tiene además un claro efecto en otras poblaciones leucocitarias, incrementando las células T reguladoras y los monocitos reguladores.

Esto indica que Ocrelizumab induce un sesgo tolerogénico en la respuesta atípica que ocurre en la EMPP, incrementando la ratio entre células T reguladoras y células T efectoras.

SUBPROYECTO 2: PROFUNDIZACIÓN EN EL ESTUDIO DEL INFLAMASOMA NLRP3 EN PACIENTES CON EMPP.



Investigador principal: Manuel Comabella López.
Adjunto de Neurología.
CEMCAAT; Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona.

El inflammasoma es un complejo proteico con funciones en la maduración de proteínas, como la interleucina 1 beta (IL-1B), que favorecen los procesos inflamatorios. En este estudio hemos medido los niveles de IL-1B en sangre de pacientes con esclerosis múltiple primariamente progresiva, y hemos observado que los niveles de dicha proteína en sangre pronostican la evolución de los pacientes con esta forma clínica.

En este sentido hemos observado que los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva que tienen unos niveles altos en sangre de interleucina 1-beta, tienen una progresión más rápida de su enfermedad.

Estos pacientes necesitan de apoyo para caminar más de 10 años antes que los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva que poseen niveles bajos en sangre de esta proteína.

SUBPROYECTO 3: RELACIÓN ENTRE LA SEROLOGÍA FRENTE A HERPESVIRUS Y LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON EMPP.



Investigador principal: Roberto Álvarez-Lafuente.
Investigador: IdISSC.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Los virus han sido tradicionalmente relacionados con el origen de la Esclerosis Múltiple (EM). Sin embargo, prácticamente todos los trabajos publicados hasta el momento, únicamente han estudiado la presencia de virus en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) y no en pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP). Éste fue el objetivo del presente estudio. Analizamos la presencia de anticuerpos frente a distintos virus asociados con la enfermedad: IgG frente a EBNA-1 y VCA del virus del Epstein-Barr (EBV), IgG e IgM frente al herpesvirus humano 6 (HHV-6) e IgG e IgM frente al citomegalovirus (CMV), en pacientes con EMPP y comparamos los resultados con los obtenidos en pacientes con EMRR.

Entre los resultados encontrados, vimos que el porcentaje de pacientes positivos a EBNA-1 de EBV era significativamente más bajo en los pacientes con EMPP, siendo todavía más bajo entre aquellos pacientes menores de 45 años; por el contrario, el porcentaje de positivos a IgM frente a HHV-6 estaba más elevado entre los pacientes EMPP, siendo más elevado todavía entre los pacientes menores de 45 años.

Al analizar los títulos de anticuerpos, es decir, la cantidad media de cada uno de esos anticuerpos en los dos grupos de pacientes, observamos que mientras los títulos de EBNA-1 eran significativamente más bajos en los pacientes EMPP, los títulos de IgG frente a HHV-6 y frente a CMV, un virus que se ha relacionado con los procesos de envejecimiento del sistema inmune, estaban significativamente más elevados en los pacientes con EMPP.

Estas diferencias observadas entre ambos grupos, EMRR y EMPP, deberían de ser estudiadas en profundidad para comprender los posibles mecanismos a través de los cuales dichos virus participarían en el desencadenamiento y posterior mantenimiento de la enfermedad.



SUBPROYECTO 4: ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE MICRORNA (MIRNAS) CIRCULANTES CON LA ACTIVIDAD DE LA EMPP.



Investigadora principal: Ester Quintana Camps.
Investigadora del Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI).

Los miRNAs son moléculas con capacidad para regular la producción de proteínas. Este estudio ha trabajado en la identificación de miRNAs con expresión diferencial entre formas de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva con actividad inflamatoria (EMPP-infl) y sin ella (EMPP-sin_infl). Como resultado, se ha observado una mayor presencia en el líquido cefalorraquídeo de miRNA let-7b-5p en los pacientes con EMPP-infl. Este miRNA también se ha mostrado incrementado en pacientes con formas iniciales de la enfermedad que convierten a formas inflamatorias de la enfermedad, demostrando que las vías metabólicas que participan en la inflamación son las mismas en las diferentes formas clínicas de EM.

Por otro lado, en suero se ha observado incremento de miR-103a-2-5p y miR-182-5p en los pacientes que no presentan inflamación (EMPP-sin_infl). En estos pacientes el proceso neurodegenerativo es la principal manifestación clínica, mientras que los procesos inflamatorios no són tan relevantes. En concreto, el aumento de miR-182-5p se ha descrito que participa en la activación de macrófagos y células NK. También estos miRNAs se conoce que se encuentran en cantidades importantes en la mitocondria. Un estudio más profundo de la función de estos miRNAs nos puede señalar las vías metabólicas implicadas en los procesos neurodegenerativos que se observan en la Esclerosis Múltiple.

SUBPROYECTO 5: ESTUDIO DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS MONOCÍTICAS EN LA EMPP. (1/2)



Investigador principal: Diego Clemente López. Investigador del Laboratorio de Neuroinmuno-Reparación (GNIR). Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo.

En la actualidad no existen tratamientos eficaces destinados a tratar las formas progresivas de la Esclerosis Múltiple (EM), por lo que la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas enfocadas a tratar de controlar esta patología, resultan cruciales.

En los últimos años, la función que desempeñan las células encargadas de controlar el sistema inmune ha cobrado especial importancia a la hora de estudiar cuestiones relacionadas con la EM, entre las que destaca su posible relación con la variabilidad del curso clínico. En este sentido, el grupo de Neuroinmuno-Reparación desarrolla una línea de investigación centrada en el estudio de las células mieloides supresoras en la EM las cuales, además de su función principal basada en la eliminación de los linfocitos T activados, pueden estar implicadas en potenciar mecanismos reparadores.

En este estudio mostramos por primera vez la presencia de estas células en el tejido cerebral de muestras post-mortem de pacientes con formas progresivas de EM, las cuales se localizan principalmente en lesiones desmielinizantes que pueden ser reparadas de forma espontánea.

Además, hemos observado que existe una relación entre la cantidad de estas células en dichas lesiones y la severidad del curso clínico atendiendo a la duración de la enfermedad de tal forma que, a mayor cantidad de estas células, menor es la severidad del curso clínico de los pacientes.

Así, estos resultados ponen de manifiesto el gran potencial terapéutico que suponen las células mieloides supresoras como posibles bioindicadores de severidad de la enfermedad y de capacidad de reparación de las lesiones.



SUBPROYECTO 6: HETEROGENEIDAD EN LA RESPUESTA INMUNE EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE EM PROGRESIVA: IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.



Investigadora principal: Carmen Guaza Rodríguez.
Investigadora del Grupo de Neuroinmunología,
Instituto Cajal, CSIC.

Hemos estudiado las alteraciones en la respuesta inmune central y periférica asociada a la edad en un modelo de Esclerosis Múltiple Progresiva. Nuestros hallazgos confirman la compartimentalización de la respuesta inmune en el sistema nervioso central (SNC) en un modelo experimental de Esclerosis Múltiple Progresiva, al igual que ocurre en la propia patología humana.

En el envejecimiento resaltamos el incremento de células B en el cerebro y médula espinal que puede tener relación con un aumento de anticuerpos intratecales; además, disminuye el número de células microgliales, quizá por la neuroinflamación basal que ya muestra el SNC envejecido en ratones control.

Se destaca el aumento de PDL-1 asociado a la vejez posiblemente en un intento de restaurar la homeostasis inmunológica en el SNC.

SUBPROYECTO 7: PAPEL DEL TRATAMIENTO FRENTE A DIANAS DE LA RESPUESTA INNATA EN MODELO PROGRESIVO DE LA ENFERMEDAD. INFLUENCIA DE LA EDAD.

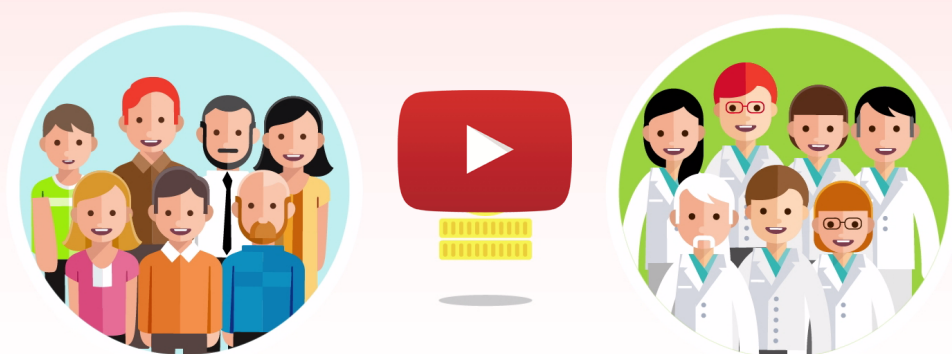


Investigador principal: Carmen Espejo.
Investigadora. CEMCAT.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Hemos estudiado cuáles son los cambios clínicos, inmunológicos e histopatológicos que causa la edad en un modelo experimental de Esclerosis Múltiple Progresiva. A nivel clínico, hemos observado que los ratones de mayor edad presentan un curso clínico más severo que los ratones más jóvenes. El estudio del sistema inmune ha revelado que el sistema inmune adaptativo sufre mayores cambios relacionados con la edad que el sistema inmune innato que se mantiene mucho más preservado. También hemos observado que los ratones viejos presentan una mayor activación del sistema inmune, con un incremento de las poblaciones inmunes pro-inflamatorias y patogénicas, pero también presentan un aumento de células reguladoras en comparación con los ratones jóvenes.

A nivel histopatológico, hemos observado que los ratones de viejos presentan mayor desmielinización y daño axonal que los ratones jóvenes. Estos resultados nos sugieren que en diferentes momentos de la enfermedad la respuesta inmune es diferente por lo que el abordaje terapéutico para regular esta respuesta inmune, y así la enfermedad, debería adecuarse a la misma.

¿QUÉ ES EL PROYECTO M1?



El **Proyecto M1** es una iniciativa de recaudación de fondos para la investigación de la Esclerosis Múltiple impulsada por **Esclerosis Múltiple España (EME)**.

En este momento, los fondos se destinan específicamente a la investigación de las **formas progresivas de la enfermedad**, ya que se considera una prioridad por no existir aún tratamientos capaces de frenar su avance.

El dinero recaudado por el Proyecto M1 se destina a financiar los mejores estudios de investigación sobre EM progresiva nacionales e internacionales a través de la **Alianza Internacional de EM Progresiva y la Red Española de Esclerosis Múltiple**.

RED ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

BUSCAR LAS CAUSAS Y NUEVOS TRATAMIENTOS



“La investigación en nuestro país se encuentra a nivel académico en un punto muy alto, los grupos españoles son muy respetados a nivel internacional. El problema es nuestro problema endémico que se ha agudizado con la crisis económica de la que no hemos salido: la falta de financiación. Para nosotros es absolutamente relevante recibir cualquier ayuda, pero recibirla de las personas afectadas por la enfermedad es especialmente importante por la confianza que ponen en nosotros.”

DRA. LUISA MARÍA VILLAR
Coordinadora de la REEM
Jefa del Servicio de Inmunología del Hospital
Universitario Ramón y Cajal, Madrid

La Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM, www.reem.es) es una de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Economía y Competitividad en la que se investiga sobre las causas y nuevos tratamientos para la Esclerosis Múltiple mediante la colaboración de grupos de toda España con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

redEspañolade
esclerosismúltiple



WWW.ESCLEROSISMULTIPLE.COM