

Fingolimod: Una novedosa terapia, modulador de los receptores de esfingosina para las formas recurrentes de esclerosis múltiple

Flores-Rivera José de Jesús

*Clínica de Enfermedades Desmielinizantes. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Revista Mexicana de Neurociencia

Septiembre-Octubre, 2011; 12(5): 250-261

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) asociada con progresión de discapacidad irreversible, muy común en los adultos jóvenes entre 20 y 40 años, actualmente se cree que son más de 2.5 millones de pacientes a nivel mundial.^{1,4} En México la prevalencia calculada es de 12 por 100,000 habitantes.⁵

Tras el consenso realizado por la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) se publicaron cuatro principales variantes clínicas aceptadas actualmente que son: esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR),

esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) y esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR),⁶ 85% de los pacientes cae en la forma EMRR.⁷ Es el padecimiento inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) más común y constituye la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes.⁸ Estudios a largo plazo mencionan que 90% de los pacientes evolucionará eventualmente en una forma secundaria progresiva, el promedio de tiempo de desarrollo hacia esta fase es de 10 años y 50% necesitará asistencia para deambular en 15 años.^{7,9} La EM tiene una duración media de 30 años desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte que reduce la ex-

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad principalmente inflamatoria del sistema nervioso central, en donde hay infiltración por linfocitos autorreactivos que dañan la mielina y los axones. El curso más común está caracterizado por episodios de disfunción neurológica que con recuperación generalmente, sin embargo, existe neurodegeneración desde las primeras etapas que correlaciona con acumulación progresiva de discapacidad. La investigación de nuevas alternativas es extensa. Fingolimod (FTY720) es el primer agente oral aprobado en EUA para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple, es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, que cruza la barrera hematoencefálica, tiene efecto sobre células del sistema nervioso central y su principal acción es sobre el sistema inmune produciendo una regulación a la baja de los receptores de esfingosina al unirse a éstos por internalización de los mismos, que resulta en un secuestro reversible de los linfocitos en el nódulo linfático. Las células T de memoria efectora no son secuestradas por lo que la vigilancia de la memoria inmunológica no se ve afectada. La eficacia en la reducción del índice anual de recaídas es mayor del 50% en los estudios fase III más importantes (FREEDOMS y TRANSFORMS) en donde se

Fingolimod: A novel therapy, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator for the treatment of relapsing multiple sclerosis

ABSTRACT

Multiple sclerosis is primarily an inflammatory disorder of the central nervous system in which focal lymphocytic infiltration leads to damage of myelin and axons. The most common course is characterized by episodes of neurological dysfunction that usually recover; however, chronic neurodegeneration is present since the first stages that clinically correlate with progressive accumulation of disability. So the research over new treatments is extensive. Fingolimod (FTY720) is the first oral agent approved in the USA for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator that crosses blood brain barrier with effect over central nervous system cells and the main action over immunological system binding to sphingosine 1-phosphate receptors on lymphocytes, resulting in a downregulation of the receptor and a reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissue. Effector memory T cells are not sequestered, so immune surveillance may be minimally affected, the efficacy in reduction of annual relapse rate is over 50% in the

compara Fingolimod con placebo y con interferon β -1a intramuscular en esclerosis múltiple recurrente remitente. En México se espera contar con Fingolimod para el último trimestre de este año, es necesario que ganemos experiencia con esta herramienta nueva y que tomemos en cuenta las recomendaciones de administración en donde se incluye en el aspecto de seguridad el cuidado de algunos eventos como la bradicardia en la primera dosis, por lo que los pacientes deben ser vigilados 6 horas con la primera administración.

Palabras clave: Fingolimod, inmunomodulación, esclerosis múltiple recurrente remitente, receptor de esfingosina 1-fosfato.

two large-scale Phase III clinical trials (TRANSFORMS and FREEDOMS) that compare Fingolimod with placebo and intramuscular interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Fingolimod is expected in Mexico for the last trimester of this year, it is necessary to gain experience with this very useful therapy. One administration recommendation is to take care of some events like first dose bradycardia, therefore, patients should be observed for 6 h at the time of their first dose.

Key words: Fingolimod, immunomodulatory, relapsing-remitting multiple sclerosis, sphingosine 1-phosphate receptor.

pectativa de vida hasta en diez años.¹⁰ La EM afecta de manera importante la calidad de vida de quienes la padecen, de ahí la importancia de la búsqueda de nuevas alternativas para esta enfermedad.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea para la EMRR disponibles, disminuyen entre 29-35% la tasa anual de recaída, con diferente impacto en la progresión de la discapacidad, todos ellos de administración parenteral. La investigación en EM se ha convertido en un reto, para encontrar una molécula que muestre mayor eficacia, que retrase tanto el tiempo de progresión, así como el grado de discapacidad, con buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Fingolimod, es el último medicamento incorporado al arsenal terapéutico para la EMRR. Perteneció al nuevo grupo de fármacos: agonista de receptor de esfingosina 1 fosfato, tiene actividad en células del sistema inmunológico y de sistema nervioso central,¹¹ lo que le ha permitido alcanzar una reducción del índice anualizado de recaída de 52%,¹² además de ser el primero que se administra vía oral.

El objetivo de este artículo es presentar una revisión acerca de Fingolimod su historia, mecanismo de acción, y eficacia clínica del fármaco, todo esto para ampliar el panorama de su utilidad como una oportunidad eficaz y efectiva en la terapéutica de la EM.

Fingolimod pertenece a una nueva clase terapéutica: agonista de receptor de esfingosina 1 fosfato (S1P) y ha sido producto de una larga investigación, es un claro ejemplo de los múltiples y complejas etapas por las que pasa un fármaco antes de que pueda llegar a los pacientes.

Esta revisión comprende:

1. Historia de Fingolimod .
2. Fisiología de los receptores de esfingosina 1 fosfato y sus receptores.
3. Fingolimod mecanismo de acción.
 - 3.1 Sistema inmunológico.
 - 3.2 Sistema Nervioso central.
4. Fingolimod Estudios Clínicos.
5. Fingolimod indicación, consideraciones especiales.

HISTORIA DE FINGOLIMOD

De su diseño y síntesis

A principios de los 90's Fujita, Adachi, *et al.* formaban parte de un programa de búsqueda de sustancias, aisladas a partir de hongos, que se pudieran emplear como inmunosupresores tanto en el área de trasplantes como en la de enfermedades autoinmunes.¹³ En 1992 lograron aislar un metabolito llamado "Miriocina", a partir de un hongo: *Isaria sinclairii*, de la clase ascomicetes (la clase más grande del reino *fungi*), dicho hongo ha sido empleado en la medicina tradicional china como "hongo de la eterna juventud", su efecto era de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina,¹⁴ este metabolito actuaba inhibiendo la palmitoil-serin- transferasa, e inhibía la proliferación de las células T;¹⁵ sin embargo, mostró ser tóxica y con características fisico-químicas desfavorables –como baja solubilidad–.¹³ Las eventua-

les modificaciones llevaron a la síntesis (trabajo que se publicó en 1995) de un nuevo compuesto: 2-amino-2[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propanediol o FTY 720, que no inhibía la proliferación y activación de células T y B, ni la producción de citoquinas ni anticuerpos, que no modificaba la actividad de la serina-palmitoil transferasa, pero sí tenía la influencia para modificar el tráfico de células T, sin los efectos tóxicos de la mioricina, logrando así un comportamiento distinto del presentado por los inmunosupresores "clásicos" como metotrexato y mitoxantrona.^{15,16}

Historia del mecanismo de acción

Inicialmente se contemplaron varias posibilidades:

- a) FTY 720 aceleraría el proceso de "homing" (o guía para identificar el camino hacia el nódulo linfático) de los linfocitos y afectaría así a las células T CD4 y CD8.
- b) Que causara apoptosis de células T.
- c) Que inhibiera: la fosfolipasa A citosólica y/o S1P liasa; pero todas esas hipótesis fueron descartadas cuando se demostró que la forma biológicamente activa era una forma fosforilada (FTY 720-P) que se unía a receptores de esfingosina –acoplados a proteína G– y es así como afecta el tráfico leucocitario publicado por Matloubian en 2004.^{17,18}

Histórico de las aplicaciones clínicas

Se empezó a utilizar inicialmente en pacientes con trasplante renal para prevenir la reacción injerto contra huésped, sin embargo, se demostró que por sí sólo no tenía la suficiente potencia como para inhibir dicha reacción, que se debía administrar como terapia de adición a ciclosporina y dicha combinación no mostraba superioridad a las terapias ya empleadas, así que suspendió esta línea de investigación.^{19,20}

FTY 720 se probó en varios modelos de enfermedades autoinmunes: artritis,²¹ dermatitis,²² miocarditis,²³ *Miastenia gravis*²⁴ y lupus eritematoso sistémico.²⁵ Especial interés generó la aplicación en modelos de encefalomiелitis experimental autoinmune, donde se lograba una excelente respuesta clínica –de los animales de experimentación– ante este tratamiento.^{26,27}

El FTY720 se denominó FINGOLIMOD, por la semejanza estructural con la esfingosina, aparece por primera vez con este nombre en las publicaciones de Kappos y Massberg en 2006.^{28,29}

En 2002 se iniciaron los estudios clínicos fase II, siendo el primero en ser publicado el de Kappos, *et al.*, donde se establecía eficacia y seguridad de FINGOLIMOD en pacientes con EM (los detalles de éste se revisaran con detalle más adelante). Del anterior se tomaron las bases para los dos estudios clínicos fase III, que permitieron establecer la dosis y el perfil de seguridad y tolerabilidad. Ambos estudios se desarrollaron entre 2006-2009 y se les llamó FREEDOMS y TRANSFORMS, siendo publicados en enero de 2010 (los detalles revisados de éste se presentan con detalle más adelante).

De su aprobación como terapia de EM

Estos últimos dos estudios brindaron el soporte para ser presentado para aprobación a las diferentes autoridades sanitarias en el mundo. Las autoridades sanitarias de Rusia, el Servicio Federal de Vigilancia en Salud y Desarrollo Social, concedieron desde el año pasado la aprobación para Fingolimod (Fingolimod a dosis de 0.5 mg oral una vez al día) para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). *Recientemente*, la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos de Norte América también la aprueba como tratamiento de primera línea para EMRR. En el curso del presente año se ha aprobado en la Unión Europea, en Australia, Argentina, Brasil, Canadá y México.

En tanto pertenece a una nueva clase terapéutica: agonista de receptores de esfingosina 1 fosfato (S1P), es importante conocer cuáles son las funciones fisiológicas de estos receptores, bases que permitirán comprender el mecanismo de acción del fármaco.

FISIOLOGÍA DE LA ESFINGOSINA 1 FOSFATO (S1P) Y SUS RECEPTORES

La membrana celular tiene tres grandes componentes: fosfoglicéridos, esteroides (colesterol principalmente) y esfingolípidos.³⁰ Los esfingolípidos, son derivados de la esfingosina, se dividen en dos clases, los fosfoesfingolípidos (esfingomielinas) y los glucoesfingolípidos (gangliósidos, cerebrósidos). Los principales esfingolípidos bioactivos incluyen, ceramida, esfingosina, ceramida-1-fosfato y esfingosina-1-fosfato y median respuestas celulares como proliferación, diferenciación y muerte celular.³¹ La esfingolmielina es el más abundante de los esfingolípidos.³²

Un componente de la vía de síntesis de la esfingomielina es la esfingosina 1 fosfato (S1P), que

se produce por una fosforilación de la esfingosina mediada por la esfingosina cinasa sub tipo 1 y 2 (SK1 y SK2)³³ (Figura 1), este esfingolípido bioactivo media diferentes procesos celulares: proliferación, organización del citoesqueleto, migración y morfogénesis³⁴ y participa en otros tantos procesos biológicos –como inflamación y angiogénesis–.³³ S1P se encuentran a una concentración de 200-900nM en la sangre humana, en forma de lípidos pequeños, ligado a albúmina y a otras proteínas plasmáticas.³⁴

La esfingosina 1 fosfato se une a receptores acoplados a proteína G, que se localizan en la membrana celular. Hay cinco subtipos de receptores, cada subgrupo tiene diferente distribución con diferentes implicaciones en la función celular como se resume en la tabla 1.¹¹

Subtipos de receptores de S1P y función

- **S1P en sistema nervioso central.** En modelos de ratón el S1P1 interviene en las primeras etapas del neurodesarrollo: neurulación, proliferación y mi-

gración, en modelos a los que se les suprime el gen de para síntesis de S1P no son fetos viables por deformaciones vasculares cerebrales. Por hibridación *in vitro* se ha localizado a dicho receptor en el neuroepitelio del tubo neural y en etapas más avanzadas en la región ventrículo-ventral.³⁵ Estos receptores en células neuronales y gliales, tanto en macro como microglia, cada célula los expresa en diferente cantidad (Figura 2). La S1P tiene una actividad quimiotáctica para células neuronales progenitoras, mismas que se ha observado su desplazamiento hacia sitios de daño en el sistema nervioso central, el S1P participa principalmente en la migración; *in vivo* (en ratones) se ha comprobado que el S1P promueve sobrevida de los oligodendrocitos,¹¹ así como en la modulación de la mielinización después de algún daño. En los astrocitos contribuye en la comunicación de estos con otros grupos celulares y finalmente participa en el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

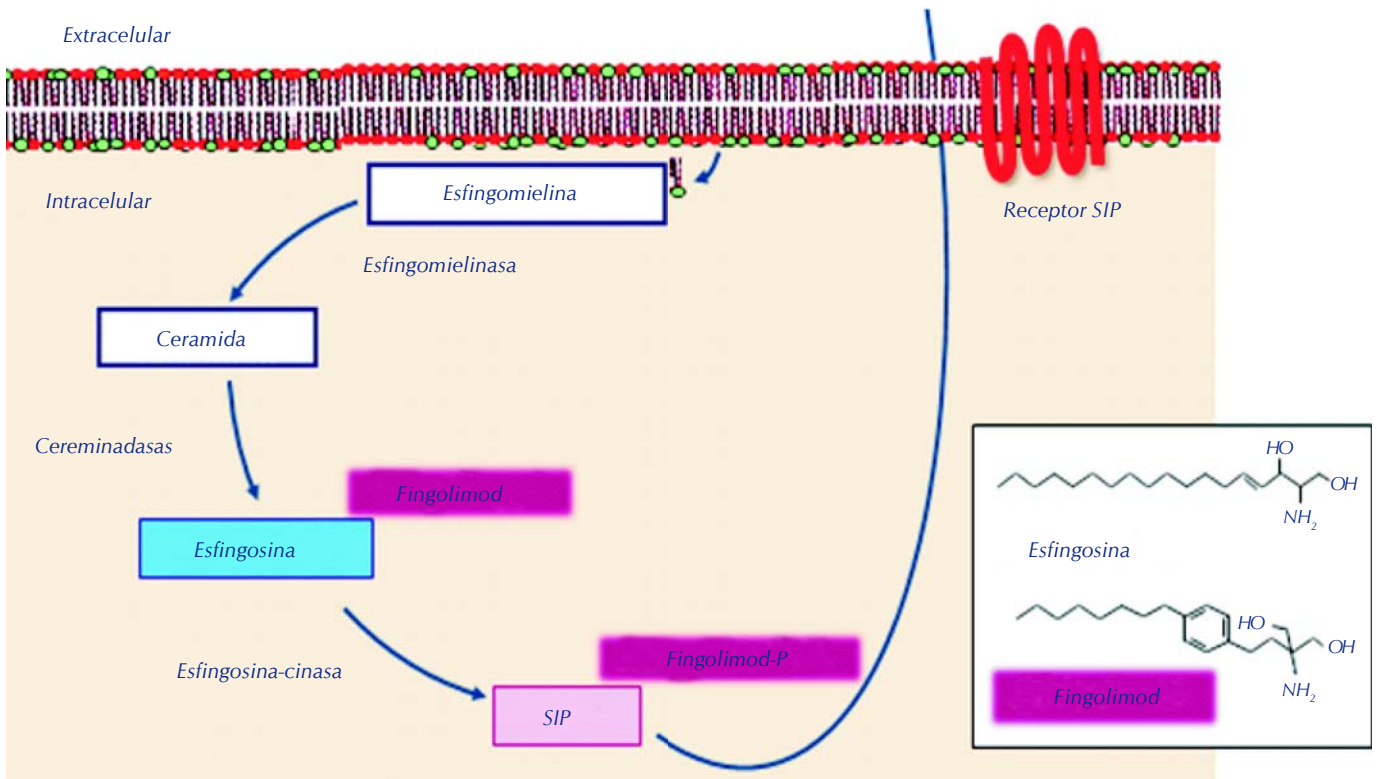


Figura 1. Síntesis del S1Pr. La esfingomielina pierde un grupo colina y uno ceramida, por acción de la esfingomielinasa y ceraminidasa respectivamente, el residuo final es la esfingosina, misma que es fosforilada a través de esfingocina cinasa 1 y 2 (SPk1 y SPk2), esta forma fosforilada se desplaza hacia la membrana celular, formando así el receptor de esfingosina 1 fosfato (S1Pr).

Tabla 1
Subtipos de receptores de esfingosina 1 fosfato: distribución y funciones celulares

Subtipo de receptor	Distribución	Implicaciones celulares
S1P-1	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, músculo esquelético, sistema linfático	Astroцитos: migración; incremento de la migración de las células madre neurales, Cardiomiocito: inotropismo (+). Endotelio: desarrollo embrionario de sistema vascular, ensamblaje de uniones hendidura, integridad de la barrera hematoencefálica a través de la proteína c activada. Cel B: bloqueo de su movimiento y quimiotaxis; Células T: bloqueo de su salida del nódulo linfático, quimiotaxis y maduración
S1P-2	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, músculo esquelético	Cardiomiocitos: sobrevida por isquemia y reperfusión. Células epiteliales: integridad y desarrollo. Células cocleares: integridad y desarrollo. Células endoteliales de retina: angiogenesis y mantenimiento de uniones hendidura. Hepatocitos: proliferación y remodelación. Mastocitos: degranulación. Células de musculo liso de ratón: disminución de la migración inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas.
S1P-3	Cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmón, timo, riñón, testículos y músculo esquelético	Cardiomiocitos: sobrevida por isquemia y reperfusión. Células dendríticas: empeoramiento de sepsis experimental, inflamación y coagulación
S1P-4	Organos linfoides y pulmón	Cel T: migración y secreción de citocinas.
S1P-5	Cerebro, piel y bazo	Cel NK: tráfico. Oligodendrocitos: sobrevida. Células progenitoras de oligodendrocitos: retracción en proceso gliales, inhibición de la migración.

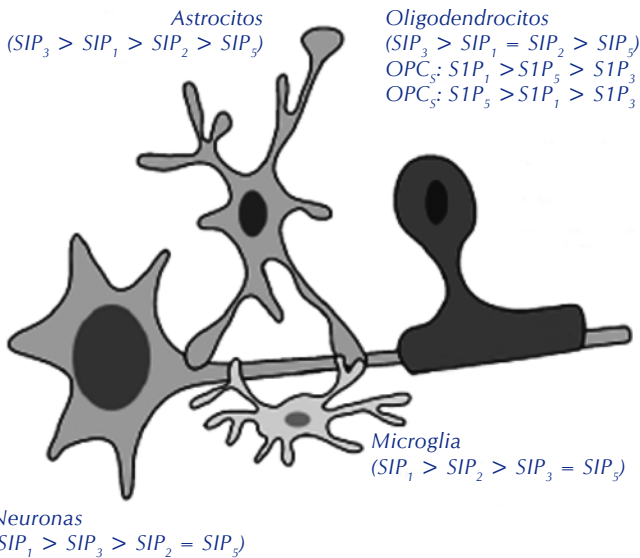
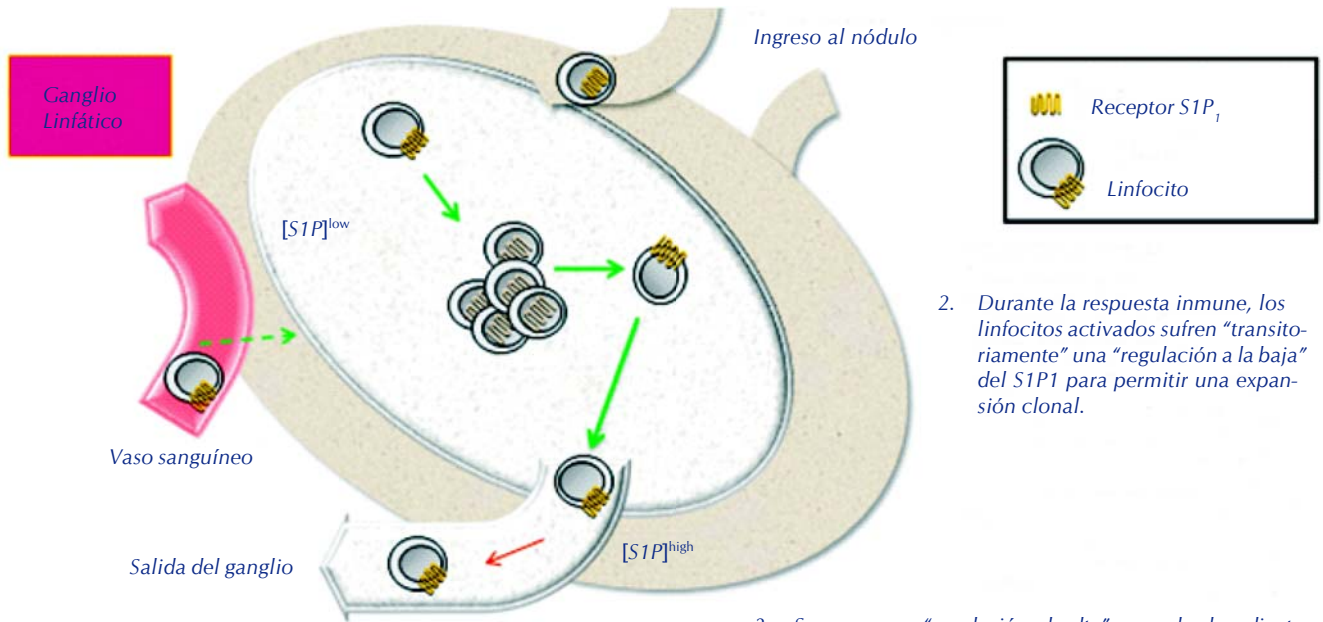


Figura 2. Distribución de receptores S1P en las diferentes células del sistema nervioso central. En esta figura se muestra cómo las diferentes células expresan más de un receptor y que en cada una el predominio de los subtipos es variable, por ejemplo, los oligodendrocitos (OLGs) expresan más el subtipo 5 y 1 ($S1P_5 > S1P_1$), sin embargo las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs) expresan más S1P1 (Figura tomada de CHUN, et al, Clin Neuropharm 2010; 33: 95).

• **S1P a nivel cardiaco.** Pueden tener un rol en el control de la función cardiaca, se localiza en

cardiomiocitos de ventrículo, septum y células endoteliales, así como en las células endoteliales de los vasos cardíacos.³⁶ Estos receptores funcionan de manera similar a los muscarínicos tipo 2 de acetilcolina, abriendo canales de potasio y causando un efecto inotrópico negativo.

- **S1P a nivel endotelial.** Tiene una doble función. A través del sub tipo S1P3 condiciona vasoconstricción e incremento de la presión arterial media, pero puede causar vasodilatación vía S1P1 de cadena ligera que conlleva a un incremento del calcio intracelular y el efecto final es vasoconstricción.
- **S1P a nivel de retina.** El subtipo 2 se ha demostrado que tiene implicaciones vasculares y gliales. El S1P2 interviene en la vascularización de la retina de ratón. También participa en la angiogenesis generada en respuesta al daño generado por hipoxia. A nivel de glía de Müller, este receptor favorece la proliferación y migración que ocurre en la retinopatía diabética.
- **S1P a nivel hepático.** Se ha descrito la participación del S1P2 como modulador en miofibroblastos hepáticos, además de ser responsables de la remodelación "habitual" de dicho órgano y quizá de la respuesta inmune a ese nivel.³⁶
- **S1P en sistema inmunológico.** La respuesta inmune autorreactiva en el SNC, mediada por célu-



1. Circulación de linfocitos entre el ganglio linfático y torrente sanguíneo e identificación del antígeno.

2. Durante la respuesta inmune, los linfocitos activados sufren “transitoriamente” una “regulación a la baja” del S1P1 para permitir una expansión clonal.

3. Se genera una “regulación a la alta”, creando el gradiente S1P que permite la salida de linfocitos activados a la circulación.

Figura 3. S1P en la respuesta inmune. Los linfocitos ingresan al ganglio, para llevar a cabo el proceso de acondicionamiento antigénico es necesario internalicen al receptor S1P1, una vez concluido este paso, expresan nuevamente el receptor, el gradiente de concentración generado permite el egreso del linfocito desde el nódulo linfático, por el torrente sanguíneo, hacia el sitio donde se establecerá la respuesta inmunológica. Modelo basado en: Brinkmann V. Br J Pharmacol 2009; Matloubian M, et al. Nature 2004; Brinkmann V, et al. J Biol Chem 2002; Chun Clinical Neuropharmacology 2010.

las T y B junto con el proceso neurodegenerativo, juegan un papel fundamental en el inicio y evolución de la patología de la EM. El “priming” de las células T autorreactivas presumiblemente ocurre en los nódulos linfáticos (NL) fuera del SNC. La activación y migración de estas células o sus precursoras desde dichos nódulos al SNC son pasos cruciales en la inmunopatogénesis de la EM.

Las células T naïve o vírgenes, las células T activadas y las células T de memoria central (TCM) y una proporción de células B (todos linfocitos maduros), deben pasar al nódulo linfático (NL) para establecer respuesta antigénica al ingreso de un agente al organismo, recordando que las células presentadoras llevan a ese punto de reunión al antígeno, los linfocitos desarrollarán reconocimiento antígeno-anticuerpo en el NL (proceso de acondicionamiento antigénico), finalizando con la expansión clonal; para guiar a los linfocitos hacia el NL se expresan receptores de “homing” como el CCR7 y el ligando CD62 (CD62L, L-selectina) que les permiten pasar de la sangre al NL.

Durante la respuesta inmune, la activación de los linfocitos T en los ganglios linfáticos (por el contacto

con células presentadoras de antígeno) requiere de un periodo prolongado de tiempo, para ayudar a la activación óptima y la diferenciación de las células T. Para que se dé esta permanencia del linfocito en el ganglio, los receptores de esfingosina 1 fosfato sub tipo 1 (S1P1) son “internalizados”, este fenómeno se conoce como una “regulación a la baja” de los S1P1. Al final del proceso de diferenciación, las células T “exteriorizan” el S1P1, es decir, muestran una “regulación a la alta” de los receptores, generando un gradiente de concentración de los que tienen el S1P1 en membrana y los que no. Dicho gradiente (llamado gradiente S1P1) es el que permite el egreso del NL, así los linfocitos salen por la linfa eferente. Finalmente pasan al torrente sanguíneo para volver a circular a los sitios periféricos o blanco de respuesta inmunológica (Figura 3).^{11,37,38,39,40,41}

La analogía perfecta del linfocito sería con un “automóvil” que requiere mostrar una “matrícula” en el exterior para poder circular por las calles, equivalente sería tener el receptor en la superficie; el auto al tener la “matrícula retenida” no podría circular, en este caso al tener internalizado el receptor, el linfocito no tiene “permiso” para circular en

el torrente sanguíneo, quedando atrapado, "secuestrado" en el NL.

Cuando las células ya han pasado por el proceso de "acondicionamiento antigénico" se convierten en células T de memoria efectora (TME). Las TME no cuentan con CCR7 o CD62, al estar ausentes estos receptores de "homing" no hay algo que las obligue a regresar a los NLs, tienen receptores de esfingosina en su superficie, pero su circulación por el ganglio linfático y su retención en el mismo no depende ya de la expresión del S1P1 (es decir, de esta "matrícula o permiso" para circular).

MECANISMO DE ACCIÓN

En sistema inmunológico

Fingolimod en su forma fosforilada actúa como agonista de los receptores de esfingosina 1 fosfato, de los cinco subtipos, Fingolimod tiene mayor afinidad por los subtipo 1 (S1P1), de acuerdo con el siguiente orden S1P1 > S1P5 > S1P4 > S1P3, las concentraciones nanomolares necesarias para unirse a los S1P2 son inalcanzables con las dosis probadas en pacientes, así que para fines prácticos no se considera acción sobre este receptor.¹¹

En el NL Fingolimod favorece la internalización del S1P1 en las células T naïve o vírgenes, las células T activadas y las células T de memoria central, al tomar el lugar del receptor del S1P1 –por eso se denomina agonista– en la membrana de estos linfocitos, se interpreta como que no han expresado "nuevamente el receptor", es decir "simula" que continúa la regulación a la baja, evitando que se genere el gradiente S1P1 y por lo tanto no se permite que el linfocito salga del nódulo. Cabe mencionar que estas células no serán destruidas, ni se verá afectada su función, no hay linfotoxicidad.^{12,42} Así que el mecanismo de acción se basa principalmente en este secuestro linfocitario, evitando así el cruce de dichos linfocitos a través de la BHE y causando daño directo e indirecto a la mielina, sobre todo de la sub población de Th17.¹¹

Clínicamente este secuestro se comprobó con una reducción de las cuentas linfocitarias de entre 20 y 30% de la basal, a los días 3 y 7 de tratamiento, pero también hubo una reconstitución de los linfocitos tras discontinuar el tratamiento, esta cohorte fue de voluntarios sanos que tomaron 1.25 mg de Fingolimod por ocho días, y se observó que a los 28 días de la suspensión tuvieron nuevamente 75% de los valores basales de linfocitos, lo que demuestra la reversibilidad del proceso.⁴²⁻⁴⁴

Ahora bien, las TME, que no tienen un receptor que les "obliga a regresar" al NLs, no sufrirán este secuestro y continuarán en la circulación,¹⁵ esto es un mecanismo de acción muy selectivo, ya que aunque se considera un inmunosupresor se demuestra memoria inmunológica preservada, por esto está clasificado como inmunosupresor "selectivo", de acuerdo con la Clasificación de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD index.

Clínicamente este secuestro selectivo permite la conservación de memoria inmunológica intacta, dato que se demostró en los estudios clínicos fase 3 en los que la tasa de infecciones fue semejante a placebo y al comparador (datos que se revisarán con detalle en la sección de estudios clínicos).^{12,46}

En pacientes con EM, las células proinflamatorias Th17 se encuentran principalmente en forma de subpoblación TCM⁴⁸ y aumentan su concentración tanto en LCR y como en las lesiones.⁴⁵⁻⁴⁷ Se les denomina Th17 por ser las principales productoras de interleucina 17 (IL17). Ya se ha hablado de la relación de la IL17 y se ha descrito la fisiopatología de la EM.⁴⁸

En sistema nervioso central (SNC)

Fingolimod es lipofílico, cruza la barrera hematoencefálica (BHE), los niveles tanto de FTY y FTY-P incrementan su concentración en SNC de manera "dosis-dependiente", exceden las concentraciones encontradas en sangre, dato que sugiere que el principal efecto de éste es principalmente central,⁴⁹ las neuronas, macro y microglia expresan receptores de esfingosina 1 fosfato (S1P), por lo que a continuación se revisará cómo actúa el fármaco a este nivel.

- **Astroцитos.** Se sabe que los astroцитos tienen un doble papel: por un lado, la habilidad de actuar como células inmunes reforzando la respuesta inflamatoria e inhibiendo la reparación de la mielina teniendo como resultado "astrogliosis", y por otro lado, también pueden proteger y limitar la inflamación al apoyar a los oligodendrocitos y la regeneración axonal.^{50,53} Los astroцитos expresan receptores de esfingosina S1P (S1P3 >, S1P1 > S1P2 > S1P5) (Figura 2), que influyen en la migración y astrogliosis.⁵¹⁻⁵⁸ *In vitro*, Fingolimod afecta la señalización y migración de los astroцитos por interacción con los receptores S1P.⁵¹⁻⁵⁸ *In vivo*, Fingolimod regula a la baja los receptores S1P de los astroцитos y modula sus propiedades funcionales incluyendo los efectos negativos en las uniones gap entre las células neurales.⁵³

- **Oligodendrocitos (OLGs).** En la EM es característica la pérdida de mielina y la falla en la remielinización. Una estrategia terapéutica puede ser la remielinización, y para que suceda es necesaria la proliferación y migración de los OLGs hacia los sitios de daño, ya localizados ahí, entonces, la maduración en células formadoras de mielina.⁵³ *In vitro*, la exposición a Fingolimod aumenta el número de células precursoras de oligodendrocitos y su maduración, los protege de la muerte y modula el proceso de crecimiento.⁵⁴⁻⁶¹ *In vivo* la administración de FTY720 reduce las áreas de desmielinización en la médula espinal de ratones con encefalitis experimental autoinmune (EEA) y lo mismo ocurre en modelos de desmielinización por lisolecitina. Por otro lado la modulación tanto de astrocitos como microglia puede crear ambientes permisivos para una remielinización adecuada.⁵⁵
- **Microglia.** Es rápidamente activada en sitios de inflamación, con funciones como: célula presentadora de antígeno, iniciando y propagando la respuesta inmune, fagocitando tejido dañado y produciendo diversos factores tanto protectores como tóxicos.⁵⁶ Fingolimod, *in vitro*, incrementa la producción de citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1b y óxido nítrico, producido por lipopolisacáridos estimulados por microglía; *in vivo*, disminuye la infiltración de macrófagos reactivos/microglía en los sitios de daño causados por trauma cráneo encefálico.⁵⁷
- **Neuronas.** En cultivos celulares el S1P incrementa el proceso de extensión inducido por factores de crecimiento y promueve la migración de las células progenitoras y neuronas a las áreas de daño del SNC.^{58,59,64} También, existe evidencia que la señalización de S1P es neuroprotectora. En cultivos neuronales, tratados con Fingolimod, los niveles del factor neurotrófico cerebral (neuroprotector natural) se encuentran aumentados.⁶⁰ Se ha visto, en modelos de ratón EEA que Fingolimod previno la pérdida axonal y restauró la función neuronal evidenciado por las respuestas neurofisiológicas normales al realizar potenciales evocados visuales.⁶¹
- **Barrera Hemato Encefálica.** Es conocida la participación de la BHE en la fisiopatología de la EM, la adherencia de células T activadas y otros linfocitos a las células endoteliales, la consecuente degradación de la membrana basal endotelial para finalmente lograr la migración de dichas células a tra-

vés de la membrana. Las células endoteliales expresan S1P que refuerza las uniones hendidura. Fingolimod curiosamente a este nivel se ha mostrado como "agonista" mediado por S1P1 y S1P3, incrementando la vida de las células endoteliales,⁵³ además Dudek presentó información donde FTY720 refuerza la barrera endotelial, pero no por vía S1P,⁶² sino por una nueva vía llamada de señalización c-Abl.

ESTUDIOS CLINICOS^{12,42}

A continuación presentamos los estudios fase II y III más representativos de Fingolimod, cuyos resultados han permitido definir indicaciones, posología, conocer resultados de eficacia, seguridad y tolerabilidad.

En estudio fase II, doble ciego, aleatorizado, con placebo controlado, que incluyó 281 individuos con recaídas activas que recibían durante seis meses, Fingolimod en una dosis diaria de 1.25 mg o 5 mg o placebo. Los resultados:

- **Primero.** El número y volumen de las lesiones con reforzamiento por contraste con gadolinio redujeron como consecuencia del tratamiento de Fingolimod.
- **Segundo.** Se encontró que existía mejoría clínica y un mayor porcentaje de pacientes libres de recaídas en los grupos tratados con Fingolimod.
- **Tercero.** La tasa de recaídas se redujo en 55%. Además redujo de forma significativa las células circulantes CD4+ y CD8+, sin influir negativamente la respuesta primaria de las células T. Los resultados de la extensión a tres años del estudio, muestran que todos los pacientes que recibieron Fingolimod después de seis meses, mostraron eficacia terapéutica con la tasa de recaídas.

Los dos principales estudios fase III son: contra placebo, FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis), y contra interferón β 1a intramuscular, TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), los cuales se resumen en la [tabla 2](#).

Freedoms¹²

Estudio multicéntrico de 24 meses, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, con grupo paralelo, que incluyó 1,272 pacientes en 138 sitios (22 países).

Tabla 2
Estudios Fingolimod

	FREEDOMS (n = 1272) ¹²	TRANSFORMS (n = 1280) ⁴²
Diseño	Dos años, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Un año, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con control activo (Interferon β 1a)
Tratamiento	Fingolimod 0.5 mg (1 al día) Fingolimod 1.25 mg (1 vez al día) Placebo (1 vez al día)	Fingolimod 0.5 mg (1 al día) Fingolimod 1.25 mg (1 vez al día) INFB-1a 30 μ g (semanal)
Objetivo primario	Índice de recaída anualizado	Índice de recaída anualizado
Resultados para objetivo primario (Fingolimod 0.5 mg)	Objetivo primario vs. placebo • Reducción significativa del índice de recaída anualizado en 54%	Objetivo primario vs. INFB-1a • Reducción significativa del índice de recaída anualizado en 52%
Resultados para objetivos secundarios: hallazgos clave (Fingolimod 0.5 mg)	Objetivos secundarios vs. placebo • Número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a 2 años: 70.4% vs. 45.6% • Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones T1 Gadolinio (Gd) a 2 años: 89.7% vs. 65.1% • 38% de reducción en atrofia cerebral vs. Placebo • Ausencia en la progresión de discapacidad, confirmada tres meses después, durante un periodo de: 24 meses: 82.3% vs. 75.9% • 38% de reducción en atrofia cerebral vs. placebo	Objetivos secundarios vs. INFB-1a • Número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a un año: 82.5% vs. 70.1% • Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones T1 Gd a un año: 90.1% vs. 80.8% • 40% de reducción en atrofia cerebral vs. INFB-1a
Seguridad (Fingolimod 0.5 mg)	Eventos adversos reportados en \geq 10% de pacientes: • Nasofaringitis (21.1%); Infección por Influenza (12.9%), Cefalea (25.2%), Alteraciones en la PFH (15.8%), Fatiga (11.3%), Dolor de espalda (11.8%), Diarrea (11.8%), Tos (10.1%)	Eventos adversos reportados en \geq 10% de pacientes: • Nasofaringitis (20.5%); Cefalea (23.1%) Fatiga -10.30%
Tolerabilidad	Terminaron el estudio bajo tratamiento (vs. placebo): 81.2% vs. 72.5%	Terminaron el estudio bajo tratamiento (vs. INFB-1a): 89.7% vs. 88.1%

Se incluyeron pacientes hombres y mujeres entre 18-55 años, con diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios de McDonald 2005, \geq 1 recaída documentada un año previo a la aleatorización, \geq 2 recaídas en los dos años previos a la aleatorización, puntaje en la EDSS entre 0 y 5.5, neurológicamente estables sin evidencia de recaída o bajo tratamiento con corticoesteroides dentro de los 30 días previos a la aleatorización, mujeres en edad reproductiva y con riesgo de embarazarse que emplearan dos métodos anticonceptivos simultáneamente. Aquí el objetivo primario fue la disminución en el índice anual de recaídas, los objetivos secundarios: evaluar parámetros en resonancia magnética: aparición de nuevas lesiones en T2, número de lesiones captantes de gadolinio, así como la medición de la progresión de la discapacidad medida por el EDSS.

- **Resultados.** Con ambas dosis de Fingolimod se observó una reducción en la tasa de recaídas, el riesgo de progresión de la discapacidad y los objetivos planteados en IRM. La reducción fue francamente significativa, disminuyendo el índice de recaída anualizado en 54%. En cuanto a los objeti-

vos secundarios se observó un número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a dos años: 70.4 vs. 45.6%. Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones T1 Gd+ a dos años: 89.7 vs. 65.1%, además 38% de reducción en atrofia cerebral vs. placebo. Ausencia en la progresión de discapacidad, confirmada tres meses después, durante un periodo de 24 meses: 82.3 vs. 75.9%.

Transforms⁴²

Es un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con control activo (Interferón β 1a), de un año de duración. Se incluyeron 1,280 pacientes aleatorizados en 172 sitios (18 países).

Tuvo como objetivo primario: demostrar la superioridad de Fingolimod oral vs. interferon β -1a IM (IFN β -1a) en términos de índice de recaída anualizada (ARR, por sus siglas en inglés) a 12 meses; Y como objetivos secundarios: Comparar la eficacia de Fingolimod oral vs. IFN β -1a IM en relación con el número de lesiones nuevas en la resonancia magnética

tanto en T2, así como las lesiones captantes de gadolinio y la disminución en el puntaje de la escala de discapacidad de Kurtzke. También se evaluó la seguridad y tolerabilidad. Se incluyeron pacientes con las mismas características que ya se describieron para el FREEDOMS.

- **Resultados.** La reducción del índice anualizado de recaída con Fingolimod a 0.5 mg/día fue de 52%. Número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a un año: 82.5 vs. 70.1% de IFNβ-1a. Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones T1 Gd a un año: 90.1% vs. 80.8% además de 40% de reducción en atrofia cerebral vs. IFNβ-1a.

Como resultado de las observaciones de seguridad las reacciones adversas encontradas fueron: bradicardia transitoria (sólo con la primera dosis) al inicio de tratamiento con Fingolimod de 8 y 12 latidos por minuto para Fingolimod de 0.5 mg y 1.25 mg, respectivamente. Incremento en presión arterial media: Incremento medio fue de 2 y 3 mmHg para Fingolimod de 0.5 mg y 1.25 mg, respectivamente. Edema macular: tres y cinco casos (< 1%) para Fingolimod de 0.5 y 1.25 mg, respectivamente, y un caso para IFNβ-1a. IM. La mayoría de casos fueron detectados a cuatro meses de entrar al estudio. Elevación de enzimas hepáticas: ALT \leq 3 x arriba de límites normales: 8 y 7% para Fingolimod 0.5 y 1.25 mg, respectivamente, y 2% para IFNβ-1a IM, ALTb 10 x arriba de límites normales: ninguno para Fingolimod, dos casos para IFNβ-1a. IM, Ningún caso reflejó daño hepático severo causado por el medicamento. Sin cambio relevante en pruebas de función pulmonar: El cambio medio de volumen espiratorio forzado en un segundo basal fue de 2 y 3% para Fingolimod de 0.5 mg y 1.25 mg, respectivamente. No se mostró cambio en capacidad vital forzada o capacidad de difusión de monóxido de carbono. Finalmente en tolerabilidad terminaron el estudio bajo tratamiento (vs. IFNβ-1a): 89.7 vs. 88.1%. Ambos estudios TRANSFORMS y FREEDOMS investigaron los efectos de dos dosis de Fingolimod (0.5 mg y 1.25 mg).^{12,47} La dosis más baja de 0.5 mg mostró el mejor perfil de riesgo/beneficio, por lo que se concluyó que esta dosis sería la posología final.

Actualmente están en curso diferentes estudios con Fingolimod y EM, uno que es de especial interés es el INFORMS que busca demostrar eficacia en pacientes con EM Primaria Progresiva, cuyos resultados se esperan para el 2014.

INDICACIÓN Y CONSIDERACIONES ESPECIALES^{12,47}

Fingolimod se aprobó en México como tratamiento de primera línea y está indicado como terapia modificadora del curso de la enfermedad para reducir la frecuencia de las recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Dosis recomendada: una cápsula de 0.5 mg administrada por vía oral una vez al día.

Los pacientes que reciben interferón beta o acetato de glatiramer pueden sustituir directamente su tratamiento por Fingolimod. Los pacientes que reciben tratamiento previo con Natalizumab, deberán tener un tiempo mínimo de "lavado" de tres meses.

Interacciones farmacodinámicas

Los antineoplásicos, inmunodepresores o inmunomoduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. El tratamiento simultáneo de las recaídas con una terapia corticoesteroides breve no se asoció a una mayor frecuencia de infección. Cuando el Fingolimod se usa con atenolol, se observa una reducción adicional de la frecuencia cardíaca igual al 15% al inicio del tratamiento con Fingolimod, pero este efecto no se observa con el diltiazem. Se debe tener cuidado a la hora de iniciar un tratamiento en pacientes que reciben betabloqueadores debido a los efectos aditivos en la frecuencia cardíaca.

Durante el tratamiento con Fingolimod y hasta dos meses después del mismo las vacunas pueden ser menos eficaces. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con virus vivos implican un riesgo de infección, por lo que debe evitarse.

Consideraciones especiales. En pacientes con insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis. En casos de pacientes con disfunción hepática debe usarse con precaución en aquellos que padezcan de insuficiencia hepática grave (clase C de la clasificación Child-Pugh). No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Fingolimod en los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad por lo que su uso no está indicado.

CONCLUSIONES

Fingolimod (FTY720), modulador del receptor de S1P, es el primer tratamiento oral para EM que ha

sido aprobado en EUA, México y Europa; todo esto basado en su perfil de eficacia y seguridad en una dosis de 0.5 mg diarios.

La eficacia de esta terapia oral se ha demostrado en estudios doble ciego, placebo controlado y en estudios comparativos con terapia de interferón β -1a. Asimismo, se ha demostrado que los efectos neuroprotectores se deben a mecanismos antiinflamatorios, los cuales han sido estudiados en modelos de ratas con inducción de proceso isquémico. Al ser una molécula de reciente comercialización, el perfil de seguridad de Fingolimod requiere de la implementación de un programa de manejo y prevención de riesgos, en beneficio de la seguridad del paciente.

Este fármaco ha demostrado ser un tratamiento oral eficaz y seguro a largo plazo en EM, particularmente EMRR; con efecto en la reducción de la progresión de la discapacidad. De forma interesante, existen corriendo estudios (INFORMS) con este fármaco para la forma primaria progresiva de EM, resultados que se tendrán que evaluar en un futuro cercano.

REFERENCIAS

- Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al. Revised estimate of the prevalence of multiple Sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31: 333-6.
- Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 327-32.
- Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodríguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- World Health Organization. Neurology atlas. Available at: http://www.who.int/mental_health/neurology/neurology_atlas_review_references.pdf. 2004, Accessed June 1, 2009.
- Velázquez M, López-Prieto, Márquez, Rivera-Castaño. Características epidemiológicas de la Esclerosis Múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. *Arch Neurocienc* 2002; 3: 147-150.
- Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
- Cuevas GC, Velázquez QM, Núñez O. Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple, Guía diagnóstica y terapéutica. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8: 155-62.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914-29.
- Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al. Revised Estimate of the Prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31: 333-6.
- Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91-101.
- Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. Placebo-controlled study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
- Adachi K, Chiba K. FTY720 Story. Its Discovery and the Following Accelerated Development of Sphingosine 1-Phosphate Receptor Agonists as Immunomodulators Based on Reverse Pharmacology. *Perspect Medicin Chem* 2007; 1: 11-23.
- Fujita T, Hirose R, Yoneta M, et al. Potent immunosuppressants, 2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diols. *J Med Chem* 1996; 39: 4451-9.
- Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 883-97.
- Adachi K, Kohara T, Nakao N, et al. Design, synthesis and structure-activity relationships of 2-substituted 2-amino-1,3-propanediols: Discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg Med Chem Lett*. 1995; 5: 853-6.
- Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-60.
- Vasiliou S. Oral Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs Today* 2010; 46: 315-25.
- Kunzendorf U, Ziegler E, Kabelitz D. FTY720-the first compound of a new promising class of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1677-81.
- Mansoor M, Melendez AJ. Recent trials for FTY720 (fingolimod): a new generation of immunomodulators structurally similar to sphingosine. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 62-9.
- Matsuura M, Imayoshi T, Chiba K, et al. Effect of FTY720, a novel immunosuppressant, on adjuvant-induced arthritis in rats. *Inflamm Res* 2000; 49: 404-10.
- Kohno T, Tsuji T, Hirayama K, et al. A novel immunomodulator, FTY720, prevents spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1392-6.
- Kitabayashi H, Isobe M, Watanabe N, et al. FTY720 prevents development of experimental autoimmune myocarditis through reduction of circulating lymphocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 410-16.
- Kohno T, Tsuji T, Hirayama K, et al. A novel immunomodulator, FTY720, prevents development of experimental Autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 736-9.
- Okazaki H, Hirata D, Kamimura T, Effects of FTY720 in MRL-lpr/lpr mice: therapeutic potential in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 707-16.
- Brinkmann V, Lynch KR. FTY720: targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine 1-phosphate in transplantation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 569-75.
- Webb M, Tham CS, Lin FF, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 153: 108-21.
- Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
- Massberg S, Von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate—modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1088-91.
- Engelman DM. Membranes are more mosaic than fluid. *Nature* 2005; 438: 578-80.
- Sánchez AM. Papel de los esfingolipidos en la señalización celular. *Dianas* 2006; 1(1): 3-7.
- Devlin. *Bioquímica*. 4a. Ed. Barcelona: Reverté; 2004.
- Cusack KP, Stoffel RH. S1P(1) receptor agonists: Assessment of selectivity and current clinical activity. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2010; 13: 481-8.
- Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: Mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 115: 84-105.
- Meng H, Lee VM. Differential expression of sphingosine-1-phosphate receptors 1-5 in the developing nervous system. *Dev Dyn* 2009; 238: 487-500.
- Novo E, di Bonzo LV, Cannito S, et al. Hepatic myofibroblasts: a heterogeneous population of multifunctional cells in liver fibrogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 2089-93.
- Dev KK, Mullershausen F, Mathes H, et al. Brain sphingosine-1-phosphate receptors: implication for FTY in treatment of multiple Sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 77-93.

38. Mehling M, Brinmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1261-7.
39. Kovarik JM, Schmouder R, Barilla D, et al. Multiple-dose FTY720: tolerability, pharmacokinetics, and lymphocyte responses in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 532-7.
40. Francis GS, Kappos L, O'Connor P, et al. Lymphocytes and fingolimod-temporal pattern and relationship with infections. *Mult Scler* 2010; 16: S146.
41. Sallusto F, Lening D, Forster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999; 401: 708-12.
42. Cohen JA, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
43. Cohen J, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) treatment improves the performance of daily activities compared with intramuscular Interferon β -1a: patient-reported indices for multiple sclerosis (PRIMUS) activities results from a phase III study (TRANSFORMS) *Neurology* 2010; 74 (Suppl 2) : A543.
44. Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76 (8 Suppl. 3): S20-27.
45. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 146-55.
46. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JL, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 66: 390-402.
47. Brucklacher-Waldert V, Stuermer K, Kolster M, et al. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 3329-41.
48. Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl. 1): 51-60.
49. Noguchi K, Chun J. Roles for lysophospholipid S1P receptors in multiple sclerosis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2011; 46: 2-10.
50. Nair A, Frederick TJ, Miller SD. Astrocytes in multiple sclerosis: a product of their environment. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2702-20.
51. Rao Ts, Lariosa. Willingham KD, Lin FF, et al. Pharmacological characterization of lysophospholipid receptor signal transduction pathways in rat cerebrocortical astrocytes. *Brain Res* 2003; 990: 182-4.
52. Osinde M, Mullershausen F, Dev KK. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors. *Neuropharmacology* 2007; 52: 1210-18.
53. Rouach N, Pébay A, Meme W, et al. S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of Gi and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci* 2006; 23(6): 1453-64.
54. Miron VE, Jung CG, Kim HJ et al. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008; 63: 61-71.
55. Papadopoulos D, Rundle J, Patel R, et al. FTY720 Ameliorates MOG-Induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Suppressing Both Cellular and Humoral Immune Responses. *J Neurosci Res* 2010; 88: 346-59.
56. Jack C, Ruffini F, Bar-Or A, et al. Microglia and multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2005; 81: 363-73.
57. Zhang Z, Artelt M, Burnet M, et al. Early infiltration of CD8+ macrophages/microglia to lesions of rat traumatic brain injury. *Neuroscience* 2006; 141: 637-44.
58. Toman RE, Payne SG, Watterson KR, et al. Differential transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors modulates NGF-induced neurite extension. *J Cell Biol* 2004; 166: 381-92.
59. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. Essential roles of sphingosine 1 phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells* 2007; 25: 115-24.
60. Deogracias R, Klein C, Matsumoto T, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor is regulated by fingolimod (FTY720) in cultured neurons. *Mult Scler* 2008; 14 (Suppl. 1): S243.
61. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM, et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull* 2007; 74: 307-16.
62. Dudek SM, Camp SM, Chiang ET, et al. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by FTY720 does not require the S1P1 receptor. *Cell Signal* 2007; 9: 1754-64.
63. Wang L, Chiang ET, Simmons JT, et al. FTY720-induced human pulmonary endothelial barrier enhancement is mediated by c-Abl. *Eur Respir J* 2011; 38: 78-88.



Correspondencia: Dr. José de Jesús Flores-Rivera
 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
 Clínica de Enfermedades Desmielinizantes
 Tel +525535412472
 Correo electrónico: jflores.rivera@gmail.com

*Artículo recibido: Agosto 28, 2011.
 Artículo aceptado: Septiembre 24, 2011.*