



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA FERREIRA FRANCISCO

***METABOLISMO DA GLICOSE E REMIELINIZAÇÃO: IMPLICAÇÕES NO
TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PEDIÁTRICA***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. FILIPE PALAVRA

DOUTOR RICARDO FAUSTINO

JANEIRO/2022

Artigo de Revisão Narrativa

METABOLISMO DA GLICOSE E REMIELINIZAÇÃO: IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PEDIÁTRICA

Mariana Ferreira Francisco¹

Ricardo Jorge Ferreira Faustino²

Filipe Manuel Farto Palavra^{3,4}

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

³ Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴ Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço eletrónico: ffrancisco.mariana@gmail.com

Coimbra, Portugal

janeiro de 2022

Índice

Resumo.....	4
Palavras-chave	4
Abstract.....	5
Keywords	5
Lista de abreviaturas	6
1. Introdução	8
2. Metodologia.....	10
3. Esclerose Múltipla de início em idade pediátrica	11
3.1. Definição, fatores de risco e epidemiologia	11
3.2. Diagnóstico	12
3.3. Tratamento	14
4. Oligodendrócitos e remielinização	16
5. Metabolismo glicídico e remielinização.....	22
5.1. Metabolismo energético cerebral	22
5.2. Alterações do metabolismo da glicose na EM.....	23
6. Particularidades na população pediátrica	27
6.1. Possíveis abordagens terapêuticas	29
7. Conclusões	32
Agradecimentos	33
Referências.....	34

Resumo

O tratamento da Esclerose Múltipla (EM) de início em idade pediátrica constitui uma área com muitas lacunas, quer pela escassez de ensaios clínicos envolvendo esta população, quer pelo facto de os tratamentos atualmente disponíveis terem como alvo principal o componente inflamatório da doença. Os primeiros anos de vida são determinantes no neurodesenvolvimento, o que torna a população pediátrica particularmente suscetível aos efeitos da EM, nomeadamente a perturbações cognitivas, psicossociais e motoras.

O stress metabólico inerente às lesões de EM condiciona alterações na utilização de energia, com impacto na sobrevivência celular e na mielinização, sendo crucial o desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras e promotoras da remielinização.

Este trabalho procurou clarificar como ocorre a remielinização a nível do sistema nervoso central (SNC) e qual o possível papel do metabolismo da glicose nesse processo, bem como eventuais particularidades destas vias metabólicas nas crianças, que possam associar-se a uma maior capacidade de reparação de lesões e que permitam desenhar novos alvos terapêuticos, com foco particular em estratégias promotoras da remielinização. Há evidências de que o início da doença em idades mais jovens se associa a uma melhor recuperação após os surtos, independentemente da sua gravidade, sugerindo mecanismos reparadores mais eficazes em idades mais precoces.

A neuroplasticidade e as particularidades do metabolismo nas crianças, aliadas à evidência de melhor capacidade de recuperação, fazem da população de doentes com EM de início em idade pediátrica a potencial chave para a compreensão de como, potenciando o metabolismo energético, se pode promover a reparação do dano induzido pela doença.

Palavras-chave

Esclerose Múltipla; Crianças; Adolescentes; Glicólise; Oligodendrócitos; Remielinização.

Abstract

The treatment of multiple sclerosis (MS) in children is an area with many gaps, both due to the paucity of clinical trials involving this population and to the fact that the currently available treatments target mainly the inflammatory component of the disease. The first years of life are crucial in neurodevelopment, which makes the pediatric population particularly susceptible to the effects of MS, namely involving cognitive, psychosocial and motor domains.

The metabolic stress inherent to MS lesions leads to changes in energy use, with impact on cell survival and myelination, being crucial the development of neuroprotective and remyelination-promoting strategies.

This work aimed to clarify how remyelination occurs in the central nervous system (CNS) and what is the possible role of glucose metabolism in this process, as well as possible particularities of these metabolic pathways in children that may be associated with a greater capacity to repair lesions and allow the design of new therapeutic targets, with particular focus on strategies promoting remyelination. There is evidence that disease onset at younger ages is associated with better recovery after relapses, regardless their severity, suggesting more effective repair mechanisms at earlier ages.

Neuroplasticity and the particularities of metabolism in children, combined with evidence of improved recovery capacity, make the pediatric onset MS patient population the potential key to understanding how, by enhancing energy metabolism, repair of MS-induced damage can be promoted.

Keywords

Multiple Sclerosis; Children; Adolescents; Glycolysis; Oligodendrocytes; Remyelination.

Lista de abreviaturas

ADEM – Encefalomielite aguda disseminada

ATP – Adenosina trifosfato

Akt ou PKB – Proteína cinase B

BDNF – Fator neurotrófico derivado dos neurónios

BHE – Barreira hematoencefálica

DAMPs – Padrões moleculares associados a perigo

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EAE – Encefalomielite autoimune experimental

EDSS – *Expanded Disability Status Scale*

EM – Esclerose Múltipla

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

ERK – Cinase regulada por sinal extracelular

Fyn – Cinase da família Src que inibe a RhoA

GAPDH – Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase

GLUT – Transportador de glicose

IgG – Imunoglobulina G

IPMSSG – *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*

HLA – Antígeno leucocitário humano

KLF9 – *Kruppel Like Factor 9*

LCE – Líquido cérebro-espinhal

LINGO-1 – *Leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1*

MAG – Glicoproteína associada à mielina

MHC – Complexo major de histocompatibilidade

MCTs – Transportadores de monocarboxilato

mTOR – *Mechanistic target of rapamycin*

NAD – Nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NgR1 – *Nogo receptor 1*

NMDA – N-metil D-Aspartato

NogoA – Inibidor de crescimento de neurites

PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase*

PSA-NCAM – Molécula de adesão de células neuronais polissialilada

RhoA – *Ras homolog family member A*

RM – Ressonância magnética

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RXR γ – *Retinoid X receptor gamma*

SNC – Sistema nervoso central

TGF β 1 – *Transforming growth factor beta 1*

TPI – Triose fosfato isomerase

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante que afeta principalmente o sistema nervoso central (SNC), provocando inflamação crónica e condicionando sintomas que tendem a progredir para um estado de incapacidade.¹ Define-se como EM Pediátrica aquela que tem início antes dos 18 anos, representando esta uma pequena parte dos casos.²⁻⁴ O diagnóstico da EM de início em idade pediátrica é feito, à semelhança do que acontece com o adulto, com base na versão revista dos Critérios de McDonald (2017)⁵ e, além disso, tendo em conta os critérios definidos pelo International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG).⁶

Mesmo antes da desmielinização ser evidente, parece existir um aporte energético inadequado a nível cerebral, responsável pelo aumento da suscetibilidade axonal a diversos mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigénio (ROS), contribuindo para a neurodegeneração. A glicose constitui a principal fonte energética cerebral. As doenças desmielinizantes acompanham-se de um aumento da demanda energética e, conseqüentemente, da necessidade de aumentar o metabolismo.⁷ Por outro lado, a inflamação e a desmielinização características da EM associam-se a disfunção mitocondrial, que condiciona uma série de alterações (redução da produção energética, hipóxia, stress oxidativo, ativação da microglia, acumulação de ferro e apoptose) que contribuem para a neurodegeneração progressiva.⁸ O stress metabólico perturba as vias energéticas, principalmente a glicólise, reduzindo a energia disponível, com impacto na biossíntese lipídica e proteica, essencial à produção da mielina.⁹

Os primeiros anos de vida são determinantes no desenvolvimento do sistema nervoso, o que torna a população pediátrica particularmente suscetível aos efeitos da EM, que poderão traduzir-se em perturbações cognitivas, psicossociais e motoras, com impacto crescente na vida de relação. O início precoce da doença e uma atividade inflamatória muito marcada levam ao atingimento de níveis significativos de incapacidade em idades mais jovens, comprometendo a qualidade de vida destes doentes.¹⁰

O tratamento da EM pediátrica constitui uma área com muitas lacunas, quer pela escassez de ensaios clínicos envolvendo esta população, quer pelo facto de os fármacos atualmente disponíveis terem como alvo principal o componente inflamatório da doença. Assim, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras e promotoras da remielinização, uma vez que as perdas axonais são responsáveis por grande parte da incapacidade progressiva associada à doença. Além da prevenção da perda axonal,

também as estratégias que favorecem a remielinização poderão contribuir para a recuperação clínica e redução da incapacidade nestes doentes.¹¹

Atualmente, é ainda escassa a informação acerca da importância do metabolismo da glicose para as células envolvidas na remielinização e de como as diversas vias metabólicas podem constituir alvos terapêuticos na EM.

Através de uma revisão da literatura, este trabalho pretende clarificar de que forma ocorre a remielinização a nível do SNC e qual o possível papel do metabolismo da glicose nesse processo. Além disso, será objetivo desta revisão a identificação de eventuais particularidades destas vias metabólicas nas crianças, que possam associar-se a uma maior capacidade de reparação de lesões e que permitam desenhar novos alvos terapêuticos, com foco particular em estratégias promotoras da remielinização.

2. Metodologia

A elaboração deste artigo de revisão narrativa baseou-se numa pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas, nomeadamente na *PubMed* e *Medline*, tendo em conta as palavras-chave: “Multiple Sclerosis”, “Pediatric-onset”, “Etiology”, “Diagnosis”, “Treatment”, “Glycolysis”, “Neurodevelopment”, “Remyelination” e “Oligodendrocytes”. Foram incluídos artigos escritos em Inglês e Português, motivo pelo qual se utilizaram nas equações de pesquisa os equivalentes portugueses “Esclerose Múltipla”, “Início Pediátrico”, “Etiologia”, “Diagnóstico”, “Tratamento”, “Glicólise”, “Neurodesenvolvimento”, “Remielinização” e “Oligodendrócitos”. Além disso, foram ainda selecionados alguns artigos pertinentes publicados no Índice das Revistas Médicas Portuguesas Online.

A estratégia de pesquisa foi desenhada com o intuito de rever a literatura mais recente neste âmbito, de forma a retirar conclusões com aplicabilidade atual e futura. Deste modo, foram incluídos artigos publicados entre 2010-2021 e ainda alguns artigos que, embora anteriores a 2010, se revelaram pertinentes para o esclarecimento dos conceitos em apreciação.

Além disso, os artigos foram selecionados tendo em conta os descritores do título e o interesse da abordagem efetuada à temática, verificado através da leitura do resumo, discussão e respetivas conclusões. Os artigos mais relevantes foram extraídos, integralmente analisados e deles foi retirada toda a informação pertinente para esta revisão narrativa.

3. Esclerose Múltipla de início em idade pediátrica

3.1. Definição, fatores de risco e epidemiologia

A EM é uma doença desmielinizante que cursa com inflamação crónica no SNC, havendo, desde muito cedo na doença, também um importante componente degenerativo associado. O diagnóstico de EM é feito maioritariamente no adulto jovem (20-40 anos de idade), sendo a principal causa neurológica de incapacidade nesta faixa etária, logo após os traumatismos crânio-encefálicos.¹² Ainda assim, a doença pode ter início em idade pediátrica, isto é, antes dos 18 anos de idade, sendo, contudo, muito menos frequente do que no adulto.²

4

Vários estudos têm investigado possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de EM em fases precoces da vida, destacando-se a associação entre fatores genéticos (HLA DRB1*1501) e ambientais (obesidade, tabagismo, níveis de vitamina D e exposição a vírus, nomeadamente ao Epstein-Barr).^{2,3,13,14} Todavia, não é ainda possível identificar uma causa única para a doença, que se define precisamente como complexa, por resultar, muito provavelmente, da interação de um grupo de genes de suscetibilidade com vários fatores ambientais.

Apesar da prevalência mundial de EM de início em idade pediátrica ser desconhecida, estão disponíveis dados de alguns países, sugerindo que esta representará cerca de 2-5% da totalidade dos casos de EM,¹³ podendo atingir os 10%,^{2,3,14} variando esta percentagem de acordo com os limites usados ao nível da idade e com os critérios de diagnóstico considerados nos diferentes estudos.¹⁴ Vários estudos sugerem que as primeiras manifestações surgem em média aos 14 anos, sendo o diagnóstico estabelecido maioritariamente por volta dos 16.²

A EM de início na infância não tem propriamente um predomínio de género, sendo o ratio F:M (sexo feminino: sexo masculino) de aproximadamente 1:1. Contudo, na adolescência tende a ser mais frequente no sexo feminino (3:1), tal como passa a acontecer para a forma da doença de início na idade adulta, o que pode sugerir a influência das alterações hormonais associadas à puberdade neste processo.¹⁵

Mais de 90% das crianças com EM apresentam a doença na forma Surto-Remissão (EMSR), sendo esta percentagem superior à registada nos adultos. Os surtos são mais frequentes nas crianças, contudo é excecionalmente rara a manifestação de formas primária ou secundária progressivas nesta faixa etária.^{16,17}

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico de EM em idade pediátrica baseia-se na demonstração da existência de lesões inflamatórias e desmielinizantes no SNC, disseminadas no tempo e no espaço, de acordo com os Critérios de McDonald, na sua versão revista de 2017 (Tabela 1).⁵ Adicionalmente, deverão ser tidos em consideração os critérios de consenso do IPMSSG, onde se ressaltam alguns aspetos particulares relacionados com a idade e com alguns diagnósticos diferenciais mais comuns em crianças.⁶

Tabela 1 – Critérios de McDonald para diagnóstico de EM

Na presença de surto clínico		
Apresentação clínica	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Dados adicionais necessários ao diagnóstico de EM
≥2 surtos	≥2	Nenhum ^a
≥2 surtos	1 (e antecedente bem definido de surto condicionando lesão numa localização anatómica distinta ^b)	Nenhum ^a
≥2 surtos	1	Disseminação no espaço ^c (demonstrada por surto clínico adicional envolvendo uma localização diferente do SNC ou por RM)
1 surto	≥2	Disseminação no tempo ^d (demonstrada por um critério adicional de surto clínico ou por RM OU demonstração de bandas oligoclonais específicas no LCE ^e)
1 surto	1	Disseminação no espaço ^c (demonstrada por surto clínico adicional envolvendo uma localização diferente do SNC ou por RM) OU Disseminação no tempo ^d (demonstrada por um critério adicional de surto clínico ou

		por RM OU demonstraco de bandas oligoclonais específicas do LCE ^{e)}
Doentes com doença progressiva desde o início (EM primária progressiva)		
<p>1 ano de incapacidade progressiva (determinada retrospectiva ou prospectivamente), independentemente da ocorrência de surto;</p> <p>E 2 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uma ou mais lesões hiperintensas em T2 tpicas de EM em uma ou mais das seguintes regiões cerebrais: periventricular, cortical ou justacortical, infratentorial; ▪ Duas ou mais lesões hiperintensas em T2 na medula espinhal; ▪ Presença de bandas oligoclonais específicas no LCE. 		

Na ausência de outra explicao para o quadro clínico, o cumprimento dos Critérios de McDonald 2017 permite o diagnóstico de EM. Se há suspeita de EM pela existência de uma síndrome clínica isolada, mas os critérios de McDonald 2017 não estão totalmente preenchidos, o diagnóstico de EM  possível.

a – Não são necessários testes adicionais para demonstrar disseminao no espaço e no tempo. Contudo, perante a possibilidade de diagnóstico de EM, sempre que possível, deve ser feita uma RM cerebral. Nos casos em que a evidência clínica e a RM cerebral não suportam de forma suficiente o diagnóstico, nos que não se apresentam como síndrome clínica isolada ou nas formas atpicas, deve considerar-se a realizao de RM da medula espinhal e análise do LCE. b – O diagnóstico clínico baseado em achados objetivos de dois surtos é mais seguro. Na ausência de achados neurológicos objetivos, a história de surto prévio pode corresponder a eventos sintomáticos ou características evolutivas de um surto desmielinizante prévio; no entanto, pelo menos um surto deve ser suportado por achados objetivos. c – Uma ou mais lesões hiperintensas em T2 tpicas de EM em duas ou mais das quatro áreas do SNC (periventricular*, cortical ou justacortical, infratentorial, medula espinhal). d – Presença simultânea de lesões realçadas e não realçadas com gadolínio em qualquer momento ou presença de nova lesão hiperintensa em T2 ou realçada com gadolínio numa RM de *follow-up*, independentemente do momento em que foi realizada a RM basal. e – A presença de bandas oligoclonais específicas não demonstra, por si só, disseminao no tempo, mas pode substituir a demonstrao dessa disseminao. *Idade superior a 50 anos ou presença de fatores de risco vascular são critério para procurar mais lesões periventriculares. EM – Esclerose Múltipla; LCE – líquido cérebro-espinhal; RM – ressonância magnética; SNC – sistema nervoso central. (Adaptado de: Thompson AJ, et al.)⁵

Embora a versão mais recente dos critérios de McDonald permita o diagnóstico logo num primeiro evento (desde que demonstrada disseminao no espaço e no tempo), estes

critérios podem ter menor valor preditivo nas crianças com idade inferior a 12 anos e não devem ser aplicados nas apresentações do tipo Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM, do inglês *acute disseminated encephalomyelitis*). A ADEM e a EM podem ser difíceis de distinguir em fases mais precoces e a própria ADEM pode associar-se ao desenvolvimento futuro de EM em algumas crianças, daí a necessidade de seguimento a longo prazo.² Além de um estudo imagiológico cerebral e da região cervical, o IPMSSG recomenda a avaliação imagiológica de toda a medula espinhal, bem como a análise do líquido cérebro-espinhal (LCE), para diagnóstico diferencial com outras doenças desmielinizantes.⁶ Cerca de 60% das crianças com EM terão pleocitose ou aumento da concentração de proteínas no LCE, mas, nos restantes casos, a análise poderá revelar valores totalmente normais. Também favorecem o diagnóstico de EM o aumento da imunoglobulina G (IgG) e a presença de bandas oligoclonais IgG no LCE, embora numa pequena percentagem de casos esta deteção possa ocorrer apenas em fases mais tardias.²

Na população pediátrica, pode ser difícil distinguir a EM de outras situações mais comuns, nomeadamente doenças infecciosas, inflamatórias ou vasculares. Neoplasias e doenças metabólicas ou genéticas com carácter neurodegenerativo podem também apresentar-se de forma semelhante à EM, sendo crucial a sua exclusão antes de assumir o diagnóstico desta doença primariamente desmielinizante do SNC.⁴

É crucial diagnosticar e iniciar tratamento precocemente nas crianças com EM, uma vez que se encontram numa fase importante do seu desenvolvimento cerebral, cuja perturbação pode condicionar um forte impacto cognitivo, psicossocial e motor.⁴

3.3. Tratamento

O tratamento da EM inclui as terapêuticas de fase aguda (a usar em surtos da doença), as sintomáticas, as de suporte e as modificadoras de doença, que incluem formulações orais, injetáveis e infusões endovenosas.^{1,11} Os principais objetivos das terapêuticas modificadoras de doença atualmente disponíveis passam pela redução do número de surtos e da progressão da incapacidade.¹ A seleção da terapêutica modificadora de doença é individualizada e deve ter em conta fatores como as características da doença, adesão ao tratamento, comorbilidades, perfil de segurança dos fármacos e preferência do doente/família.¹¹

Em Portugal, de acordo com a norma da Direção Geral da Saúde (DGS) nº005/2012 atualizada em 2015, estão aprovados para utilização em primeira linha na população pediátrica as formulações de interferão β e o acetato glatirâmero. Em segunda linha, perante

falência das primeiras opções ou quadros graves em rápida evolução, estão também aprovados o natalizumab e a ciclofosfamida.¹ Desde então, foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) mais dois fármacos modificadores de doença para utilização em crianças e adolescentes: fingolimod (aprovado em 2018, com base no ensaio clínico PARADIGMS)¹⁸ e teriflunomida (aprovada em 2021, na sequência dos resultados obtidos no ensaio clínico TERIKIDS, muito recentemente publicado).¹⁹

Todavia, existem muitas lacunas na evidência científica que suporta a prescrição farmacológica em crianças e adolescentes, quanto ao tratamento mais apropriado e ao momento ideal para o seu início.

Os principais desafios no tratamento da EM em idade pediátrica relacionam-se não só com o desenvolvimento, mas também com a existência de um sistema imunitário em maturação, com a constante alteração do peso e área de superfície corporal e com as diferenças entre os períodos pré e pós-púbere. Além disso, quanto mais precoce o diagnóstico de EM e início do tratamento, maior o tempo de exposição aos fármacos e, conseqüentemente, maior a suscetibilidade aos seus efeitos secundários.²⁰

As terapêuticas modificadoras de doença atualmente disponíveis visam sobretudo o componente inflamatório da doença. Contudo, há um interesse crescente em desenvolver terapêuticas neuroprotetoras e promotoras da remielinização, uma vez que a perda neuronal e axonal progressiva é um componente importante da EM que contribui muito para a incapacidade, particularmente a médio e longo prazo.^{21,22}

Vários estudos em adultos com EM têm permitido investigar o potencial remielinizante de alguns fármacos, sem que, até ao momento, deles tenha resultado qualquer aprovação formal com esta indicação. Efetivamente, em modelos animais da doença, tem sido possível concluir pelo benefício de algumas moléculas, que se comportam como neuroprotetoras e promotoras da remielinização. Ainda assim, quando transposta para a doença humana, essa informação não tem sido facilmente corroborada, nem dela tem resultado qualquer avanço clinicamente significativo, até ao presente momento.²¹

As crianças, pela plasticidade que caracteriza o seu SNC, assumem-se como uma população de grande interesse para estudo da remielinização. Este processo haverá seguramente de apresentar uma demanda energética muito significativa, que alimente todas as vias envolvidas na bioquímica das células que nele participam. A glicose, metabolito crucial para a fisiologia do SNC, assumirá certamente um papel crítico no sucesso da remielinização.

4. Oligodendrócitos e remielinização

A mielinização é um processo dinâmico, promovido pela atividade neuronal, que acompanha o processo de desenvolvimento do sistema nervoso e garante o revestimento axonal, sendo mediada pelos oligodendrócitos, no SNC, e pelas células de Schwann, no sistema nervoso periférico.²³ A bainha de mielina é interrompida pelos nodos de Ranvier, locais de maior concentração de canais de sódio dependentes da voltagem, responsáveis pela condução saltatória dos potenciais de ação.²² Além de garantir uma condução nervosa rápida e energeticamente eficaz, a mielina confere também suporte estrutural e metabólico aos axónios (a produção de lactato pelos oligodendrócitos favorece a produção de adenosina trifosfato [ATP] mitocondrial).²²

O neurodesenvolvimento implica fortemente a linhagem oligodendrocítica e a formação da bainha de mielina, sendo que esta depende de fatores intrínsecos (fatores de transcrição) e fatores extrínsecos (fatores de crescimento, hormonas tiroideias, esteróides sexuais e moléculas de adesão à superfície dos axónios). A expressão das moléculas de superfície dos axónios diminui progressivamente ao longo do neurodesenvolvimento, verificando-se baixos níveis no cérebro do adulto. Algumas destas moléculas (Notch, LINGO-1, semaforina, laminina) são novamente expressas nas lesões de EM.²⁴

A EM é a principal causa de desmielinização primária (ou seja, sem outro mecanismo fisiopatológico associado, como, por exemplo, a isquémia associada à doença vascular cerebral) do SNC, acompanhando-se de inflamação, lesão da barreira hematoencefálica (BHE) e degeneração axonal.²⁵ De facto, a desmielinização conduz rapidamente a uma degeneração dos axónios, para a qual contribuem fatores como o ambiente inflamatório envolvente, as alterações de canais iónicos e a perda do suporte nutricional conferido pelos oligodendrócitos, que condiciona um aumento das necessidades energéticas.^{22,26}

Em condições normais, a desmielinização aguda induzida, por exemplo, por causas traumáticas, é seguida da migração de células precursoras dos oligodendrócitos para os locais lesados, com diferenciação destas em oligodendrócitos maduros e formação de nova bainha de mielina.^{22,23} A remielinização depende de dois tipos de células: as células precursoras dos oligodendrócitos e as células estaminais (*stem cells*) neurais, que predominam na zona subventricular (3º ventrículo) e zona granular (*gyrus dentado*) do cérebro.²⁷ Durante o desenvolvimento embrionário e no período pós-natal precoce, as células estaminais neurais originam células progenitoras dos oligodendrócitos, que depois se diferenciam em oligodendrócitos maduros.²² A zona subventricular parece ser o local de origem da maioria das células que remielinizam as lesões de EM.²⁷ A remielinização exige vários passos fundamentais: 1) proliferação das células precursoras de oligodendrócitos; 2)

migração dessas células; 3) diferenciação em oligodendrócitos maduros; 4) extensão dos processos dos oligodendrócitos e envolvimento axonal e 5) compactação das camadas de mielina e formação de bainha funcional (Fig. 1).^{22,25}

Também o sistema imunitário, inato e adaptativo, parece influenciar o processo de remielinização. Para a remielinização contribuem as células T CD4⁺, T CD8⁺ e Treg, enquanto os linfócitos Th17 inibem o processo.²² Além disso, vários estudos têm demonstrado que os macrófagos e as células da microglia terão também um papel na remielinização, principalmente pela capacidade de *clearance* de detritos de mielina, cuja eliminação é crucial para uma remielinização correta, mas também pela produção de fatores tróficos. A existência de um número elevado destas células à periferia das placas em remielinização ativa suporta o seu papel favorecedor deste processo. Por outro lado, a depleção de macrófagos e células da microglia influencia negativamente a remielinização.²⁴ Esta parece conferir algum grau de neuroprotecção, tendo sido evidenciada maior densidade axonal e níveis mais baixos de marcadores de lesão aguda (precursores da proteína beta-amilóide) nas áreas remielinizadas.²²

A relevância dos oligodendrócitos vai além da mielinização, na medida em que estes parecem modular respostas imunes no SNC através da expressão de diferentes moléculas, resposta a citocinas e interação com a microglia. A remielinização é diferente da mielinização que ocorre durante o desenvolvimento do SNC, uma vez que os axónios estarão lesados, rodeados por um ambiente inflamatório e detritos, que poderão funcionar como inibidores deste processo.²³ Assim, a bainha de mielina formada com o intuito de remielinizar uma área lesada parece ser mais frágil do que a bainha de mielina inicial.²⁷

A produção de células precursoras de oligodendrócitos continua na idade adulta, por proliferação das células existentes ou por diferenciação a partir de células estaminais neurais, sendo que as células precursoras representam 5 a 10% das células do SNC.²⁸ No entanto, a capacidade de remielinização parece diminuir com a idade por disfunção dos oligodendrócitos (não diminui o número, mas sim a capacidade de ativação, recrutamento e diferenciação) e perda axonal.²³

Na EM, os surtos condicionam desmielinização focal com perda de oligodendrócitos e lesão axonal, pelo que a remielinização é crucial para o restabelecimento da condução axonal e recuperação clínica.²⁷ Nas fases mais precoces da doença, esta capacidade de remielinização é significativa, mas vai diminuindo à medida que a doença evolui, sendo reduzida nas formas progressivas e com longo tempo de evolução. A ausência de remielinização associa-se a disfunção neuronal, com impacto funcional significativo.²³

No contexto da EM, identificam-se falhas no processo de remielinização a vários níveis (Fig.1). A proteína Notch, recetor transmembranar expresso por oligodendrócitos durante o neurodesenvolvimento e responsável por regular a maturação das células precursoras dos oligodendrócitos (OPC), tem expressão aumentada antes do pico da mielinização e depois diminui.²⁴ Na EM, o *Transforming growth factor beta 1* (TGFβ1) secretado por células gliais estimula os astrócitos a expressar de novo o Jagged1 (ligando do Notch), inibindo a remielinização.²⁵ A LINGO-1 (leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1) é uma glicoproteína transmembranar específica do SNC expressa por neurónios e oligodendrócitos durante o neurodesenvolvimento, associada ao complexo do recetor Nogo-66 (NgR1) e regula negativamente a diferenciação das células precursoras e mielinização.²⁸ A expressão de LINGO-1 encontra-se aumentada na EM, sendo responsável pela inibição da diferenciação das OPCs. Os componentes da matriz extracelular, nomeadamente os proteoglicanos de sulfato de condroitina, o hialuronano e as tenascinas C e R são libertados por vasos lesados ao nível da BHE e inibem a extensão dos processos dos oligodendrócitos e a remielinização. A desregulação de fatores como as semaforinas, netrinas e algumas quimiocinas também condicionam falhas a este nível. Os axónios danificados produzem PSA-NCAM (molécula de adesão de células neuronais polissialilada), que dificulta a ligação dos oligodendrócitos aos axónios e, assim, o processo de remielinização. Os resíduos da mielina também inibem a remielinização.²⁵

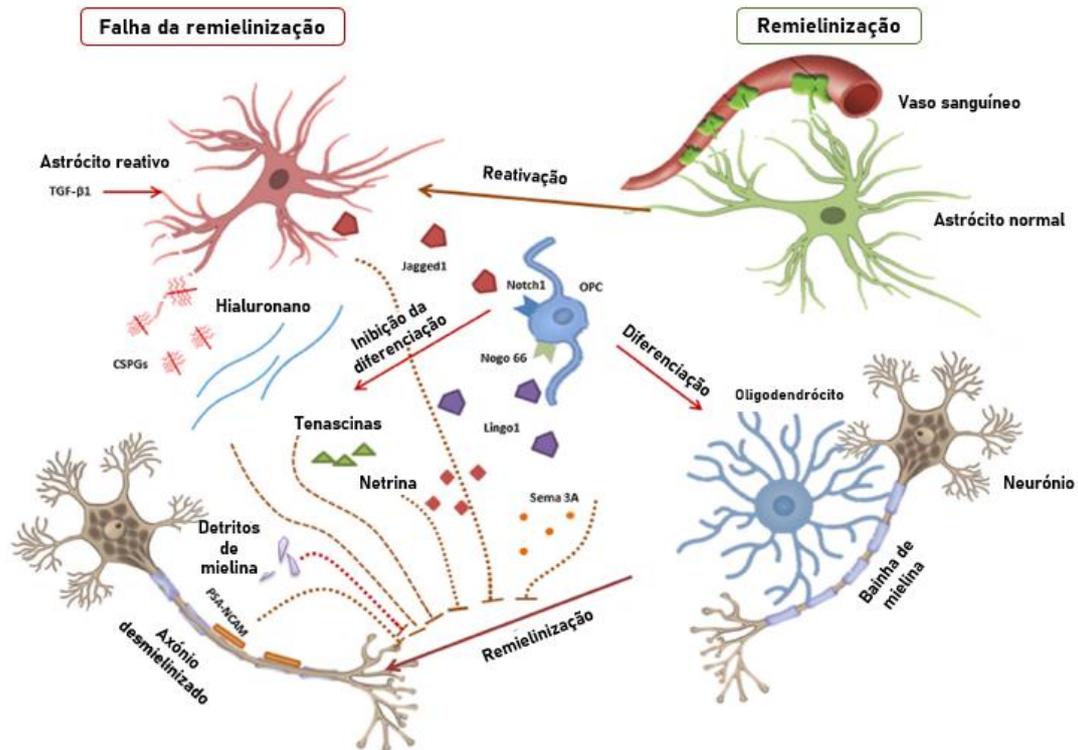


Fig. 1 – O processo de remielinização e falhas identificadas na Esclerose Múltipla.

CSPGs – *Chondroitin Sulfate Proteoglycans*; LINGO-1 – *Leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1*; OPC – células precursoras dos oligodendrócitos; PSA-NCAM – Molécula de adesão de células neuronais polissialilada; Sema3A – semaforina 3A; TGFβ1 – *Transforming growth factor beta 1*. (Adaptado de: Motavaf M, et al.)²⁵

Nas lesões de EM pode encontrar-se um grande número de células precursoras, o que sugere que as falhas na remielinização nestes doentes se devem, em parte, à incapacidade destas células se diferenciarem em oligodendrócitos maduros. Assim, uma possível abordagem terapêutica com intuito remielinizante poderá passar pela indução da diferenciação das OPCs.²⁵

Os axónios eletricamente ativos são preferencialmente mielinizados e, embora os mecanismos ainda não sejam totalmente claros, pensa-se que possam existir duas vias de mielinização: uma intrínseca, na qual a mielinização é ditada por fatores físicos, e uma adaptativa, na qual a atividade elétrica influencia a mielinização.²² Perceber as vias celulares envolvidas no processo de mielinização/remielinização é crucial para identificar alvos terapêuticos que permitam o desenvolvimento de estratégias promotoras da remielinização e, eventualmente, neuroprotetoras. Deste modo, vários estudos têm sido conduzidos no sentido

de identificar as principais vias e moléculas envolvidas neste processo, entre as quais se destacam as descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Principais vias e moléculas envolvidas na remielinização

Via/molécula	Papel
ERK1/ERK2	Diferenciação das células progenitoras e maturação dos oligodendrócitos. O aumento da sinalização desta via promove a remielinização em modelos experimentais ²⁸
PI3K/Akt/mTOR	Diferenciação e maturação dos oligodendrócitos durante o desenvolvimento. O seu papel na remielinização é ainda incerto ²⁸
Fyn	Cinase da família Src que inibe a RhoA (pequena proteína G que regula negativamente a diferenciação dos oligodendrócitos) ²⁸
Recetores com atividade tirosina cinase	Ativação da via ERK1/2, da Fyn e da via PIP3/AKT/mTOR Diferem entre si nos mecanismos de ação (proliferação de células precursoras, diferenciação, maturação dos oligodendrócitos) ²⁸
Recetores acoplados a proteína G	Regulação negativa da mielinização ²⁸
LINGO-1 e recetor Nogo	Inibição da diferenciação das células precursoras e da mielinização. ^{24,28}
Notch	Regulação da maturação das células precursoras durante o desenvolvimento do SNC. Expressão aumentada na EM inibe a remielinização. ²⁴
Wnt	Bloqueio da diferenciação das células precursoras. Ativada na remielinização, para garantir a produção de um número adequado de células precursoras antes do início da diferenciação. Posteriormente, a via é bloqueada para que se dê a diferenciação e se complete a remielinização. Uma desregulação desta via pode justificar, em parte, a ineficácia do processo de remielinização na EM ²⁵
RXRγ	Recetor nuclear que dimeriza outros recetores com modulação da diferenciação celular, proliferação e apoptose. Expressão aumentada após

	lesão da mielina do SNC, particularmente nos bordos ativos das lesões, mas diminuída nas lesões clínicas inativas, sugerindo uma atividade promotora da remielinização ²⁵
--	--

Akt – Proteína cinase B; EM – Esclerose Múltipla; ERK – Cinase regulada por sinal extracelular; LINGO-1 – *Leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1*; mTOR – *Mechanistic target of rapamycin*; Nogo – Inibidor de crescimento de neurites; PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase*; RhoA – *Ras homolog family member A*; RXR γ – *Retinoid X receptor gamma*; SNC – Sistema nervoso central.

Ainda não se encontra estabelecido quanta da remielinização se deve a células precursoras e quanta a oligodendrócitos pré-existentes, qual a eficácia de cada via e como a sua efetividade varia com a idade, as espécies ou o tipo de patologia.²² Nas formas progressivas, os efeitos das terapêuticas disponíveis na redução/atraso da incapacidade devem-se essencialmente ao seu potencial anti-inflamatório, mais do que à capacidade anti-degenerativa e neuroprotetora, embora os mecanismos não se encontrem perfeitamente explicados.²⁷

5. Metabolismo glicídico e remielinização

5.1. Metabolismo energético cerebral

O cérebro é responsável pelo consumo de 25% da glicose disponível. Apesar de esta molécula ser a principal fonte energética cerebral, os corpos cetónicos têm também um papel determinante em contexto de jejum, atividade física intensa ou em fases importantes do desenvolvimento.²⁶ Em períodos curtos de privação de glicose, os astrócitos têm a capacidade de hidrolisar glicogénio e garantir, assim, o aporte daquele açúcar simples às restantes células.²⁹ O metabolismo da glicose permite a obtenção de energia na forma de ATP, sendo crucial na sobrevivência celular e na neurotransmissão.²⁶

A glicose é essencial para manter a homeostase dos neurotransmissores, promover a migração e diferenciação das OPCs e assegurar a mielinização. Nas crianças, o crescimento e a neuroplasticidade ditam um consumo energético a nível cerebral significativamente superior ao dos adultos. Embora a glicose seja a principal fonte energética cerebral, o lactato e os corpos cetónicos desempenham um papel relevante, destacando-se a importância do lactato como promotor da atividade sináptica durante o desenvolvimento. O metabolismo energético de substratos como o lactato e os corpos cetónicos permite a utilização da glicose em vias metabólicas alternativas, elas próprias também cruciais durante o desenvolvimento.²¹

A existência de uma bainha de mielina íntegra permite reduzir a necessidade de ATP a nível neuronal, uma vez que os oligodendrócitos, além do suporte estrutural, garantem também um suporte energético crucial às células neuronais. Apesar de isolar e proteger os axónios, a bainha de mielina não impede o acesso a metabolitos e nutrientes, uma vez que os astrócitos e os capilares garantem um aporte contínuo de glicose aos oligodendrócitos, que a metabolizam através da glicólise.²⁹

É necessário garantir uma regulação ótima do metabolismo glicolítico, uma vez que qualquer alteração a este nível pode perturbar o funcionamento cerebral. Os processos terminais dos astrócitos constituem um importante local de recaptção da glicose, permitindo a sua entrada e distribuição no parênquima cerebral. Embora os neurónios sejam os principais intervenientes no metabolismo energético, estes são responsáveis apenas por uma pequena parte da utilização da glicose. O papel de cada célula no metabolismo energético é difícil de clarificar, pela elevada heterogeneidade celular a nível cerebral, contudo, estudos *in vitro* poderão permitir localizar os locais de recaptção de glicose e as principais vias de metabolização associadas aos diferentes subtipos celulares.²⁶

Em condições normais, a captação e a utilização de glicose ocorrem de forma específica em todas as células cerebrais, devido à presença de transportadores de glicose (GLUTs) distintos, nos diferentes tipos celulares. Devido à baixa solubilidade lipídica e à falta de transportadores específicos na membrana luminal das células endoteliais, a entrada de compostos neuroativos como o glutamato, aspartato e glicina através da BHE é limitada. A glicose entra por difusão facilitada mediada pelos transportadores específicos GLUT, sendo os 1, 3 e 5 os mais abundantes a nível cerebral. Posteriormente, a glicose é fosforilada pela hexocinase originando glicose-6-fosfato, que pode seguir três vias de metabolização: glicólise, via das pentoses fosfato ou glicogénese. A glicólise constitui a principal via de obtenção de ATP a nível cerebral, através da metabolização da glicose em piruvato. Ao longo do processo são produzidas quatro moléculas de ATP, das quais duas são consumidas, restando duas moléculas de ATP por cada molécula de glicose. Na ausência de oxigénio (anaerobiose), o piruvato é convertido a lactato, permitindo a regeneração do NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido) necessário à manutenção da via glicolítica. Sem a regeneração do NAD⁺ a via não continua além do gliceraldeído 2-fosfato.²⁶

Embora a glicose seja maioritariamente oxidada a dióxido de carbono, excecionalmente e de forma independente dos níveis de oxigénio, em algumas regiões cerebrais, o metabolismo termina no lactato – glicólise aeróbia (efeito de Warburg). A preferência pontual por esta via, aparentemente menos eficaz em termos energéticos, poderá explicar-se pela sua utilidade na redistribuição da energia a nível dos astrócitos.²¹

O lactato ou o piruvato formados difundem-se através de canais citoplasmáticos à custa de transportadores monocarboxilato 1 (MCT1), sendo captados ao nível axonal pelos MCT2. Por sua vez, os metabolitos das células gliais chegam também aos axónios através de um conjunto de canais mielínicos – espaços submicrométricos de mielina não compactada que permitem a ligação entre os oligodendrócitos e o citoplasma glial localizado no espaço periaxonal. A ligação dos astrócitos aos oligodendrócitos e mielina através de *gap junctions* permite uma distribuição eficiente de metabolitos.²⁹ Além disso, o piruvato pode entrar na mitocôndria e integrar o ciclo de Krebs ou a fosforilação oxidativa, originando ATP e dióxido de carbono. A via das pentoses fosfato origina NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) e a glicogénese é responsável pela produção de glicogénio nos astrócitos.²⁶

5.2. Alterações do metabolismo da glicose na EM

O metabolismo energético assume um papel central a nível do funcionamento cerebral em todas as fases da vida, particularmente durante a vida fetal e na infância, suportando todo

o desenvolvimento.²¹ Desta forma, alterações nas principais vias metabólicas podem ser causa e/ou consequência de múltiplas doenças com envolvimento neurológico. Na EM podem encontrar-se defeitos metabólicos nas três principais vias energéticas a nível cerebral: glicólise, via das pentoses fosfato e glicogénese (Fig. 2).²⁶

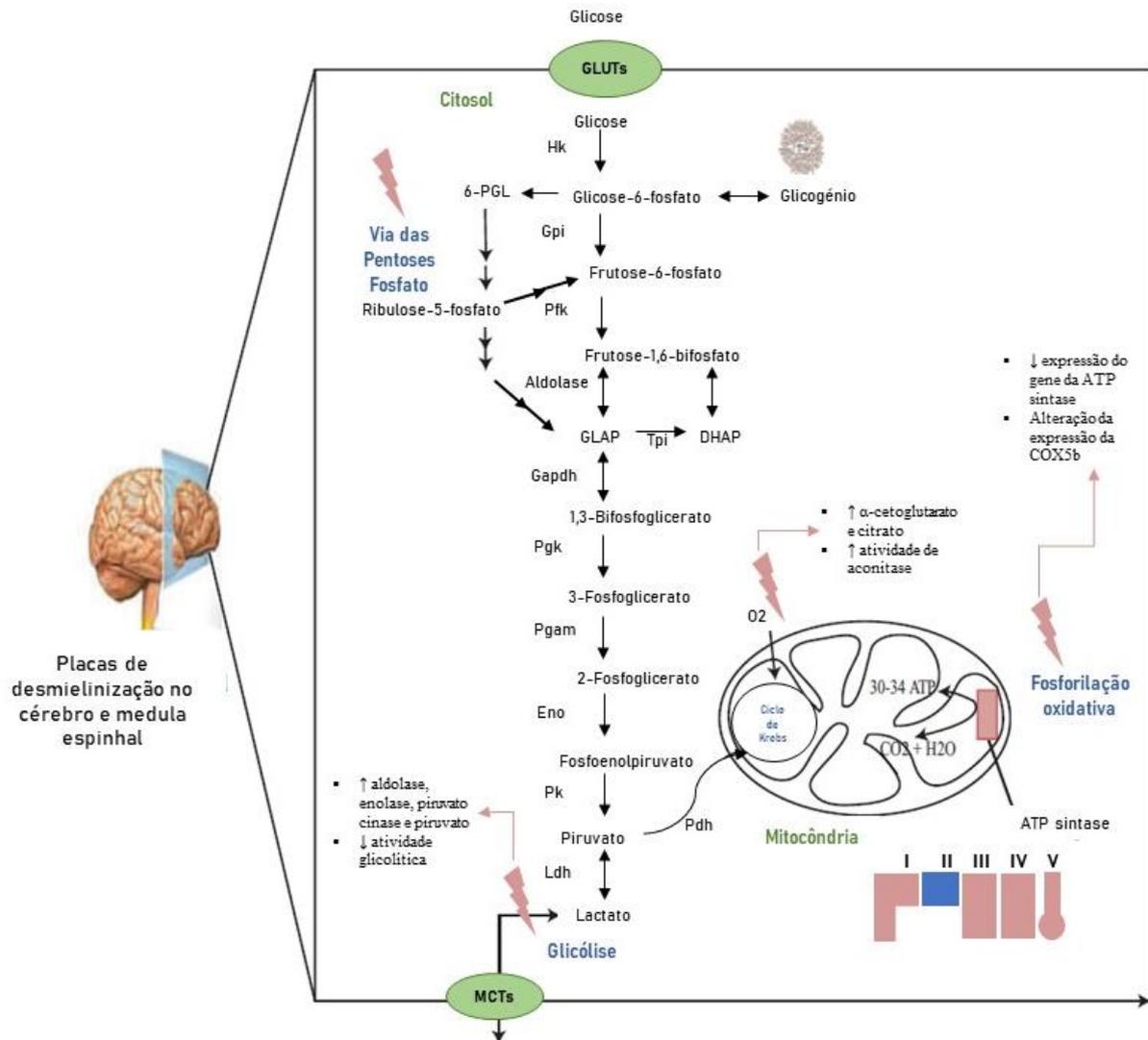


Fig. 2 – Metabolismo cerebral da glicose e principais alterações na EM.

ATP – adenosina trifosfato; COX5b – *Cytochrome C Oxidase Subunit 5B*; DHAP – dihidroxiacetona fosfato; Eno – enolase; GAPDH – glucose-6-fosfato desidrogenase; Gpi – glucose-6-fosfato isomerase; Hk – hexocinase; Ldh – lactato desidrogenase; Pfk – fosfofrutocinase1; Pkg – fosfoglicerato cinase; Pgam – fosfoglicerato mutase; Pk – piruvato cinase; Tpi – triose fosfato isomerase; 6-PGL – 6-fosfoglucono-d-lactona. (Adaptado de: Mathur D, et al.)²⁶

O stress metabólico inerente às lesões de EM condiciona alterações na utilização de energia, com impacto na sobrevivência celular e na mielinização. Nas áreas lesadas verificam-se defeitos na microcirculação associados a produção de substâncias tóxicas, condicionando um ambiente de hipóxia e interferindo, assim, com o metabolismo energético.⁹

A síntese de mielina é um processo com elevado gasto energético, requerendo a fosforilação oxidativa mitocondrial para produção de ATP e a glicólise/lactato para obter as moléculas de carbono necessárias a biossíntese da mielina.⁹ A desmielinização condiciona uma redistribuição dos canais iónicos ao longo dos axónios, levando a um aumento do consumo de ATP. O processo de reparação depende da migração e diferenciação das células precursoras em oligodendrócitos, que conferem suporte estrutural e metabólico aos axónios.⁸ A demonstração da existência de níveis aumentados de piruvato, alfa-cetoglutarato e citrato (Fig. 3) após a administração de glicose em doentes com EM levou ao desenvolvimento de vários estudos acerca do papel do metabolismo desta ose na fisiopatologia cerebral. A atividade enzimática aumentada da enolase, piruvato cinase, lactato-desidrogenase e aldolase no LCE de doentes com EM tornam-nas possíveis indicadores de desmielinização ativa.²⁶

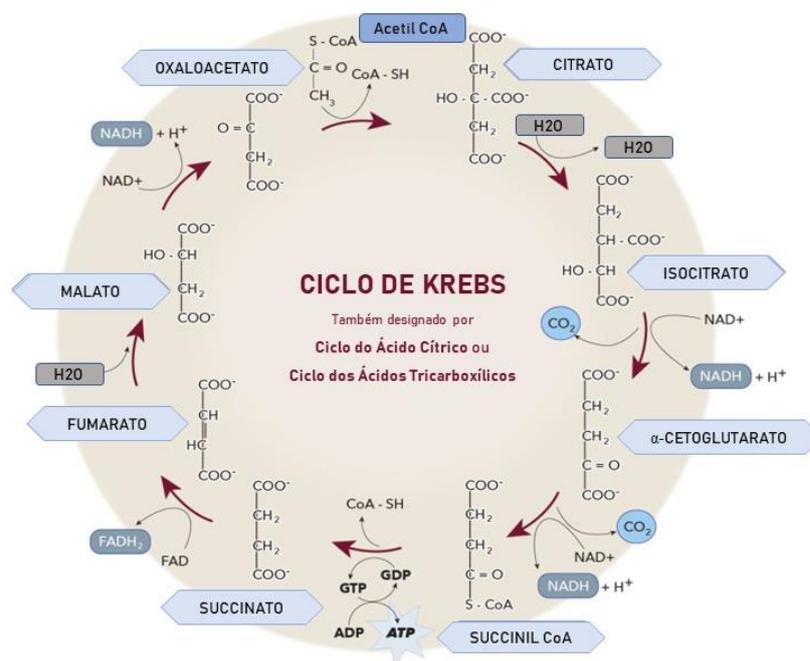


Fig. 3 – Ciclo de Krebs.

ADP – adenosina difosfato; ATP – adenosina trifosfato; FAD – flavina adenina dinucleótido; GDP – guanosina difosfato; GTP – guanosina trifosfato; NAD – nicotamina adenina dinucleótido. (Adaptado de: Alabduladhem TO, et al.)³⁰

Um estudo realizado com o intuito de avaliar o papel do metabolismo energético do SNC na progressão da EM permitiu a identificação de níveis mais elevados de lactato, sorbitol e frutose nos doentes com formas secundárias progressivas do que nos doentes com EMSR. Estas alterações no metabolismo energético podem contribuir para a disfunção mitocondrial e consequente degeneração axonal subjacentes à progressão da doença. Estudos *post-mortem* de tecido cerebral de doentes com EM identificaram defeitos na expressão e função de genes da cadeia transportadora de eletrões mitocondrial. Estes estudos têm encontrado alterações transcricionais em genes mitocondriais importantes. Contudo, alterações na transcrição ou pós-transcrição noutras proteínas podem também influenciar a função mitocondrial e a produção energética.^{26,31}

Todas as vias envolvidas no metabolismo da glicose a nível cerebral convergem na mitocôndria, levando à produção de ROS que, no contexto de doenças como a EM, são responsáveis por uma importante acumulação de dano estrutural e funcional no SNC.²¹

O DNA mitocondrial, ao contrário do DNA nuclear, não se encontra protegido por histonas, estando assim mais suscetível ao dano induzido por ROS. O número de mitocôndrias numa determinada célula relaciona-se diretamente com a sua atividade metabólica, verificando-se a existência de um maior número de mitocôndrias a nível do musculo esquelético, músculo cardíaco e cérebro. A existência de um elevado número de mitocôndrias nas placas de EM parece traduzir as necessidades energéticas aumentadas das zonas desmielinizadas, tentando assegurar-se a sobrevivência celular.²⁶

Na EM, mesmo antes da desmielinização ser evidente, pode haver já um aporte energético inadequado devido à lesão dos oligodendrócitos por ação do sistema imunitário. A redução deste suporte metabólico conferido pelos oligodendrócitos, traduz-se numa maior suscetibilidade dos axónios aos mediadores inflamatórios e ROS, contribuindo para a neurodegeneração.²⁹

6. Particularidades na população pediátrica

Vários estudos têm identificado diferenças clínicas, radiológicas e imunológicas entre a EM de início em idade pediátrica e a EM de início em idade adulta. Uma revisão sistemática de 2007 concluiu que 50-70% dos casos de EM de início em idade pediátrica se apresentariam com sintomas polifocais, sendo as manifestações mais comuns: disfunção motora (30%), disfunção sensorial (15-30%), sintomas relacionados com o tronco cerebral (25%), nevrite óptica (10-22%) e ataxia (5-15%). A mielite transversa isolada representaria a forma de apresentação em menos de 10% dos casos.³²

Em 2017, um estudo que comparou as características clínicas da EM de início em idade pediátrica com a EM de início em idade adulta num grupo de hispano-americanos sugeriu que a nevrite óptica seria a forma de apresentação mais comum em ambas as formas de EM. Por outro lado, enquanto a EM de início em idade pediátrica se associou mais frequentemente a sintomas polifocais e alterações cognitivas, a mielite transversa era mais comum na EM de início em idade adulta, sugerindo que a idade possa influenciar a distribuição regional das lesões de EM.³³

Os doentes com EM de início em idade pediátrica têm uma progressão mais lenta para incapacidade irreversível, provavelmente pela maior plasticidade do SNC, que parece permitir uma melhor recuperação após os surtos.¹⁶ Além disso, o envolvimento inicial da medula espinhal, associado a fatores genéticos e ambientais, pode justificar também a progressão mais rápida para incapacidade nos doentes com EM de início em idade adulta.³³ Apesar da progressão mais lenta, os doentes com EM de início em idade pediátrica atingem essa incapacidade cerca de 10 anos mais cedo do que os doentes com EM de início em idade adulta. Tal facto traduz-se num maior número de anos vividos com limitações significativas, o que justifica o forte impacto desta condição na vida destes doentes e das suas famílias.¹⁶

A recuperação incompleta após um surto contribui para a acumulação de incapacidade e para o surgimento mais precoce de formas progressivas da doença. Um estudo recente comparou a recuperação pós-surto em doentes com EM de início em idade pediátrica e de início na idade adulta,¹⁰ com base na escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).³⁴ O início da doença em idades mais jovens parece associar-se a uma maior taxa de surtos, mas há uma melhor recuperação nestes doentes, independentemente da gravidade dos surtos. Apesar da maior taxa de eventos clínicos, o SNC parece ter uma maior resistência à lesão e/ou capacidade de remielinização nas crianças e jovens. A idade parece ter um papel mais determinante na recuperação no sexo masculino do que no sexo feminino. Além disso, embora o sexo, por si só, não seja um fator determinante significativo na recuperação, os

níveis de recuperação superiores em doentes jovens são particularmente evidentes no sexo masculino.¹⁰

O facto de as crianças recuperarem significativamente melhor dos surtos pode dever-se a múltiplos fatores, incluindo a diferente intensidade e tipologia do ataque imunológico inicial, menor dano axonal ou desmielinização, maior neuroplasticidade ou maior potencial de reparação, com formação de mais e melhor mielina em indivíduos mais jovens. Apesar da gravidade dos surtos influenciar a recuperação, parecem existir outros fatores associados.³⁵ A melhor recuperação nas crianças foi particularmente evidente ao nível do tronco cerebral e cerebelo, dado bastante interessante, tendo em conta que as crianças demonstram uma maior frequência de lesões infratentoriais na RM, relativamente aos adultos. A única exceção a esta capacidade de recuperação acrescida nas crianças é o insulto neurológico antes dos 5 anos de idade, provavelmente pelo impacto no desenvolvimento cerebral durante esta fase de aquisição de competências críticas.¹⁰

Um estudo realizado em 2019 analisou a resposta imunitária periférica após lesão traumática cerebral em murganhos jovens e adultos, tendo demonstrado uma influência importante da idade na expressão de alguns *danger-associated molecular patterns* (DAMPs), com eventual influência nos danos mediados pelo sistema imunitário. Murganhos jovens apresentam perfis de remielinização mais eficazes, enquanto os mais velhos revelam limitações, sobretudo no recrutamento de OPCs e sua diferenciação.³⁶

O envelhecimento condiciona a acumulação de vários fatores inibidores da transcrição e a limitação da expressão de alguns genes relacionados com a mielina, o que pode limitar o recrutamento de desacetilases de histonas para regiões promotoras, processo essencial para a remielinização.¹⁰ Os danos acumulados no DNA, a disfunção mitocondrial e a menor atividade dos macrófagos, microglia e astrócitos na produção de fatores pró-mielinização e na limpeza de detritos da mielina também contribuem para esta disfunção no recrutamento de células precursoras.⁸ Apesar dos eventuais mecanismos de reparação mais eficazes, vários estudos em doentes com EM de início em idade pediátrica revelam um aumento da resposta pró-inflamatória nesta população, com aumento das células T de memória e Th17 e diminuição das Treg. Serão necessários mais estudos de forma a compreender como é que, apesar desta resposta pró-inflamatória exacerbada, os doentes jovens conseguem uma melhor recuperação. De facto, a recuperação após um surto é mais favorável e independente da gravidade do mesmo, em idade pediátrica, traduzindo-se em baixas taxas de incapacidade 6 meses após o evento. Na EM com início em idade adulta a gravidade do surto parece afetar o sucesso da recuperação, sendo claro que quanto mais grave for o primeiro surto, maior será

a incapacidade resultante da doença, a médio e longo prazo. Assim, o fator mais determinante para a recuperação após surto parece ser a idade de início da doença.¹⁰

Estas diferenças na recuperação podem relacionar-se, entre outras causas, com a sub-expressão de genes de células mononucleares do sangue periférico envolvidas na apresentação antigénica. Sabe-se que o polimorfismo HLA-DQB1*1501* constitui um fator de risco tanto para a doença de início em idade pediátrica, como para a forma de início no adulto, mas a relação entre este polimorfismo e a idade de início da doença não é clara. Parece haver uma correlação entre a recuperação incompleta após surto e a expressão de genes relacionados com as células B. Na EM, as células B podem atuar como precursoras de células produtoras de anticorpos, que posteriormente produzirão citocinas e quimiocinas, ou atuar como células apresentadoras de antígenos, pela expressão de MHC classe II.³⁵

No que respeita ao metabolismo energético a nível cerebral, a maioria dos estudos são realizados com adultos, pelo que os dados aplicados à população pediátrica resultam essencialmente da extrapolação de conclusões destes, bem como de estudos com modelos animais. Estudos em roedores recém-nascidos demonstraram uma maior expressão de transportadores de lactato (MCTs) comparativamente à expressão dos transportadores da glicose (GLUT 1 e 3), além de alterações na expressão de enzimas da via glicolítica. Após o período neonatal, o metabolismo do lactato diminui e o da glicose aumenta, diminuindo depois progressivamente desde a adolescência até à idade adulta. Assim, a variação da proporção da utilização das diferentes fontes energéticas com a idade parece relacionar-se com diferentes necessidades e com níveis variáveis de expressão de transportadores específicos ao nível da BHE.²¹

6.1. Possíveis abordagens terapêuticas

A compreensão das vias celulares envolvidas na remielinização, bem como a identificação de pontos-chave neste processo é essencial na identificação de novos alvos terapêuticos que visem, além da atenuação do ambiente neuroinflamatório, a promoção da remielinização e neuroproteção. Nos últimos anos, têm sido propostas várias abordagens com o intuito de aumentar a produção de ATP e contribuir para o processo de remielinização, entre as quais se destacam a dieta cetogénica, a administração de hormonas tiroideias, estrogénios e das próprias células estaminais.

Estudos em modelos animais demonstraram que a dieta cetogénica tem a capacidade de aumentar os níveis de ATP cerebral, levando também à diminuição de ROS e citocinas

inflamatórias. Por outro lado, verifica-se um aumento dos níveis de ácido quinurénico em algumas áreas cerebrais.⁸ Embora não seja claro o papel da via das quinureninas na patogénese da EM, é consensual a existência de uma desregulação a este nível, devido a alterações nas citocinas e fatores pró-inflamatórios que a regulam. Esta via parece estar implicada na depressão, importante comorbilidade nos doentes com EM, bem como na neurodegeneração associada às formas progressivas da doença (excitotoxicidade mediada por recetores N-metil D-Aspartato [NMDA] do glutamato). As alterações desta via surgem principalmente nas fases de maior atividade da doença, associadas a maior inflamação do SNC. A ativação da via das quinureninas pode ser benéfica num momento inicial, pois diminui a proliferação das células T (contribui para a imunossupressão), mas a sua ativação crónica induz a produção de metabolitos tóxicos que inibem os mecanismos de reparação promotores da remielinização. A via das quinureninas origina metabolitos neurotóxicos e metabolitos com papel neuroprotetor, dos quais se destaca o ácido quinurénico.³⁷ A administração sistémica de precursores do ácido quinurénico parece bloquear a excitotoxicidade. Este processo resulta também da produção de NAD⁺, que está envolvido na transcrição, sinalização e metabolismo celular. A inflamação crónica pode ativar e desregular o ácido quinurénico, condicionando uma depleção de NAD⁺ e diminuição da produção de energia. O ratio ácido quinolínico/ácido quinurénico está elevado nas formas progressivas de EM, mas não na EMSR, constituindo um potencial biomarcador da progressão da doença. Juntos, estes fatores fazem da regulação do metabolismo do ácido quinurénico um alvo terapêutico potencial na EM progressiva.⁸

A hormona tiroideia estimula a diferenciação das células precursoras durante a mielinização, pelo que tem sido estudado o seu papel na remielinização. O tratamento com esta hormona na fase inicial dos sintomas mostrou ser capaz de atenuar défices na propagação de potenciais de ação, perda de mielina e degeneração axonal em modelos de encefalomielite autoimune experimental (EAE). Tais efeitos podem ser mediados por um aumento da transcrição do KLF9 (*Kruppel Like Factor 9*) que estimula a diferenciação das células precursoras. Estes resultados positivos conduziram a ensaios clínicos de fase I, visando investigar a dose ideal e a segurança da Liotironina (T3) em doentes com EM.⁸

Relativamente à terapia celular, alguns estudos experimentais sugerem que as células estaminais neurais e mesenquimatosas podem atuar diretamente na substituição de células (oligodendrócitos e neurónios) e mielina. Além disso, podem ainda produzir fatores tróficos e imunomoduladores com propriedades neuroprotetoras, regenerativas e de estimulação trófica. As células estaminais mesenquimatosas produzem vários fatores, incluindo o *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), que parece favorecer a remielinização, promover a

sobrevivência neuronal e estimular a atividade mitocondrial. Estas funções encaixam na ideia de fornecer um suporte metabólico adequado aos neurónios e/ou oligodendrócitos como potencial mecanismo terapêutico.⁸ Embora as propriedades regenerativas da terapia celular sugiram potencial aplicabilidade nas formas progressivas da EM, os dados atualmente disponíveis revelam sucesso sobretudo nas formas surto-remissão. A segurança e a eficácia da terapia celular têm sido demonstradas, mas serão necessários mais estudos para objetivar os benefícios desta opção relativamente aos tratamentos atualmente disponíveis e a sua aplicabilidade também nas formas progressivas da doença.³⁸

Terapêuticas que suportem a preservação da mielina, facilitem a remielinização e/ou promovam o metabolismo podem, em teoria, contrariar a progressão da doença e, possivelmente, ajudar a reestabelecer alguns níveis de função em alguns doentes com EM progressiva. O mais benéfico será uma terapêutica com início em fases precoces da doença, eventualmente na fase surto-remissão. O início precoce da terapêutica tem também o intuito de atrasar a conversão em formas secundárias progressivas, sendo mais difícil obter benefício em termos metabólicos e de remielinização ao instituir a terapêutica apenas em fases avançadas da doença. O benefício máximo será obtido com uma combinação terapêutica iniciada precocemente e que promova a reparação, contrarie a progressão da doença e forneça um suporte metabólico adequado à estrutura e função neuronal.⁸

No que respeita ao metabolismo energético, alguns estudos têm avaliado o impacto dos fármacos já disponíveis a este nível. O Interferão beta-1a, fármaco aprovado como tratamento de primeira linha da EM na população pediátrica, parece conseguir modular o metabolismo celular promovendo a glicólise e a respiração mitocondrial. Ao favorecer o metabolismo, o fármaco permite uma maior produção de células TReg e, assim, uma maior auto-tolerância imunitária.³⁹

De facto, vários estudos têm proposto o potencial papel de alguns agentes como promotores da remielinização, enquanto outros têm revelado a eventual capacidade de fármacos já utilizados modularem o metabolismo energético celular. Contudo, não existem estudos que integrem e cruzem a remielinização com o metabolismo energético, particularmente a nível dos oligodendrócitos.

7. Conclusões

Em termos práticos, ainda não existe uma terapêutica potencialmente promotora da remielinização. O metabolismo energético será seguramente um interveniente importante no sucesso da reparação resultante do dano induzido pela EM. A compreensão cabal dos mecanismos implicados nesta estratégia de neuroprotecção e reparação será fundamental para que possam surgir fármacos com esta indicação.

A neuroplasticidade e as particularidades das vias metabólicas nas crianças, aliadas à evidência de melhor capacidade de recuperação, fazem da população de doentes com EM de início em idade pediátrica a potencial chave para a compreensão de como, potenciando o metabolismo energético, se pode promover a reparação do dano induzido pela EM. Assim, é crucial o desenvolvimento de estudos que permitam esclarecer a forma como a modulação do metabolismo da glicose a nível das células responsáveis pela remielinização pode contribuir para um maior sucesso deste processo e, em última análise, para uma neuroprotecção eficaz.

Agradecimentos

Ao Dr. Filipe Palavra, pela disponibilidade, pelo acompanhamento e motivação constantes durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Doutor Ricardo Faustino, pela participação neste projeto.

À minha família e ao meu namorado, pelo carinho, pela motivação, pelo apoio incansável e por viverem com felicidade e orgulho todas as minhas conquistas.

Aos meus colegas de faculdade e amigos, pela compreensão e apoio em todos os momentos.

Referências

1. Portugal, Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Portal DGS. Normas de Orientação Clínica relativas à Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto [em linha] Lisboa. 2015. Consultado a 20.09.2021. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Terap%C3%AAutica-Modificadora-da-Esclerose-M%C3%BAIpla-em-Idade-Pedi%C3%A1trica-e-no-Adulto.pdf>
2. Lopes Silva R. Challenges in Diagnosis and Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Acta Med Port.* 2016;29(7-8):419-20.
3. Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Pediatric Multiple Sclerosis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Med Port.* 2016;29(7-8):425-31.
4. Ruet A. Update on pediatric-onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).*2018;174(6):398-407.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*2018;17(2):162-73.
6. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, Pohl D, Krupp LB. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology.* 2016;87(9Suppl 2):S8-s11.
7. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol.* 2021;12:676095.
8. Heidker RM, Emerson MR, LeVine SM. Metabolic pathways as possible therapeutic targets for progressive multiple sclerosis. *Neural Regen Res.* 2017;12(8):1262-7.
9. Rone MB, Cui QL, Fang J, Wang LC, Zhang J, Khan D, et al. Oligodendroglipathy in Multiple Sclerosis: Low Glycolytic Metabolic Rate Promotes Oligodendrocyte Survival. *J Neurosci.* 2016;36(17):4698-707.
10. Chitnis T, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, Goyal MS, et al. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain.* 2020;143(9):2733-41.
11. Wilbur C, Yeh EA. Improving Outcomes in Pediatric Multiple Sclerosis: Current and Emerging Treatments. *Paediatr Drugs.* 2019;21(3):137-52.
12. Multiple Sclerosis International Federation. Number of people with MS: Atlas of MS [em linha]. Consultado a 04.11.2021. Disponível em: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
13. Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):76.

14. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):27.
15. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:673947.
16. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
17. Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(6):354.
18. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1017-27.
19. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1001-11.
20. McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):985-98.
21. Oyarzábal A, Musokhranova U, Barros Lf, García-Cazorla A. Energy metabolism in childhood neurodevelopmental disorders. *EBioMedicine.* 2021;69:103474.
22. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol.* 2020;19(8):678-88.
23. Skaper SD. Oligodendrocyte precursor cells as a therapeutic target for demyelinating diseases. *Prog Brain Res.* 2019;245:119-44.
24. Bhatt A, Fan LW, Pang Y. Strategies for myelin regeneration: lessons learned from development. *Neural Regen Res.* 2014;9(14):1347-50.
25. Motavaf M, Sadeghizadeh M, Javan M. Attempts to Overcome Remyelination Failure: Toward Opening New Therapeutic Avenues for Multiple Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol.* 2017;37(8):1335-48.
26. Mathur D, López-Rodas G, Casanova B, Marti MB. Perturbed glucose metabolism: insights into multiple sclerosis pathogenesis. *Front Neurol.* 2014;5:250.
27. Kremer D, Akkermann R, Küry P, Dutta R. Current advancements in promoting remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(1):7-14.
28. Bothwell M. Mechanisms and Medicines for Remyelination. *Annu Rev Med.* 2017;68:431-43.

29. Saab AS, Tzvetanova ID, Nave KA. The role of myelin and oligodendrocytes in axonal energy metabolism. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(6):1065-72.
30. Alabduladhem TO, Bordoni B. Physiology, Krebs Cycle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. [Figure, Krebs cycle. Contributed by Katherine Humphries]. Consultado a 16.09.2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556032/figure/article-23952.image.f1/>.
31. Regenold WT, Phatak P, Makley MJ, Stone RD, Kling MA. Cerebrospinal fluid evidence of increased extra-mitochondrial glucose metabolism implicates mitochondrial dysfunction in multiple sclerosis disease progression. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):106-12.
32. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies and future directions. *Lancet Neurol.* 2007;6:887-902.
33. Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Multiple Sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol.* 2016;31(8):1068-73.
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
35. Menascu S, Khavkin Y, Zilkha-Falb R, Dolev M, Magalashvili D, Achiron A, et al. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(1):81-94.
36. Hazy A, Bochicchio L, Oliver A, Xie E, Geng S, Brickler T, et al. Divergent age-dependent peripheral immune transcriptomic profile following traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2019;9(1):8564.
37. Biernacki T, Sandi D, Bencsik K, Vécsei L. Kynurenines in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020;9(6).
38. Smith JA, Nicaise AM, Ionescu RB, Hamel R, Peruzzotti-Jametti L, Pluchino S. Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:696434.
39. La Rocca C, Carbone F, De Rosa V, Colamatteo A, Galgani M, Perna F, et al. Immunometabolic profiling of T cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis reveals an impairment in glycolysis and mitochondrial respiration. *Metabolism.* 2017;77:39-46.