

20324. EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

López Molina, M.¹; Torres Iglesias, G.²; Vidal, L.²; Gallego, R.¹; Chamorro, B.²; Puertas, I.²; Díez Tejedor, E.²; Gutiérrez Fernández, M.¹; Otero Ortega, L.¹

¹Área de Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdIPaz); ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz.

Objetivos: Fenotipar el patrón de activación de 22 subpoblaciones de células inmunitarias en pacientes con EM que inician un nuevo tratamiento para identificar biomarcadores inmunológicos indicativos de respuesta terapéutica.

Material y métodos: Estudio prospectivo que incluye 77 pacientes con EM que inician nuevo tratamiento. Mediante citometría de flujo espectral se analizó la expresión de 16 moléculas estimuladoras e inhibidoras en el sistema inmunitario antes del inicio del tratamiento. La respuesta al tratamiento se evaluó durante 12 meses mediante los siguientes parámetros clínicos (NEDA-3): aparición de brotes clínicos, nuevas lesiones en RM y progresión de la discapacidad mediante EDSS.

Resultados: Los pacientes respondedores mostraron mayor expresión de las moléculas inhibidoras BTLA en T cooperadores naïve ($p = 0,05$); PDL1 en monocitos clásicos ($p = 0,02$); HVEM en monocitos intermedios ($p = 0,05$); CTLA ($p = 0,01$), PDL1 ($p = 0,001$) y PD1 ($p = 0,05$) en natural killer y PDL1 en T reguladoras naïve ($p = 0,03$) que los pacientes no respondedores. Los pacientes con brote mostraron disminución de la expresión de BTLA en T cooperadores naïve ($p = 0,04$). Los pacientes con nuevas lesiones mostraron disminución de HVEM en monocitos intermedios ($p = 0,02$) y de PDL1 en natural killer ($p = 0,01$), en T reguladoras memoria ($p = 0,05$) y en células T citotóxicas naïve ($p = 0,04$) en comparación con los pacientes sin hallazgos radiológicos. Los pacientes con progresión en EDSS mostraron menores niveles del inhibidor CTLA4 en células B naïve ($p = 0,05$).

Conclusión: La expresión de las moléculas BTLA, PDL1, PD1, HVEM y CTLA en las subpoblaciones inmunitarias representa un patrón de actividad inmunitaria con potencial como biomarcador de respuesta terapéutica.

20946. COMBINACIÓN DE LA PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL Y LA CADENA LIGERA DE LOS NEUROFILAMENTOS EN SUERO PARA PREDECIR EL EMPEORAMIENTO DE LA DISCAPACIDAD Y LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Monreal Laguillo, E.¹; Fernández Velasco, J.²; Álvarez Lafuente, R.³; Sainz de la Maza Cantero, S.¹; García Sánchez, M.⁴; Llufriu, S.⁵; Casanova, B.⁶; Comabella, M.⁷; Martínez Yélamos, S.⁸; Galimberti, D.⁹; Ramió Torrentà, L.¹⁰; Martínez Ginés, M.¹¹; Aladro, Y.¹²; Ayuso, L.¹³; Martínez Rodríguez, J.¹⁴; Brieva, L.¹⁵; Villarrubia, N.²; Eichau, S.¹⁶; Rodero Romero, A.²; Espiño, M.²; Blanco, Y.⁵; Saiz, A.⁵; Montalbán, X.⁷; Tintoré, M.⁷; Domínguez Mozo, M.¹⁷; Cuello, J.¹¹; Romero Pinel, L.⁸; Ghezzi, L.⁹; Pilo de la Fuente, B.¹²; Pérez Miralles, F.⁶; Quiroga Varela, A.¹⁸; Rubio, L.¹³; Rodríguez Jorge, F.¹; Chico García, J.¹; Sainz Amo, R.¹; Masjuan Vallejo, J.¹; Costa-Frossard França, L.¹; Villar, L.²

¹Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal; ²Servicio de Immunología. Hospital Ramón y Cajal; ³Área de Neurociencias. Hospital Clínico San Carlos; ⁴Servicio de Neurociencias. Hospital Virgen Macarena; ⁵Servicio de Neurología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; ⁶Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ⁷Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁸Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; ⁹Servicio de Neurociencias. Ospedale Maggiore Policlinico; ¹⁰Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona; ¹¹Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ¹²Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe; ¹³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias;

¹⁴Servicio de Neurología. Hospital del Mar; ¹⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; ¹⁶Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena; ¹⁷Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; ¹⁸Área de Neurociencias. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.

Objetivos: Estudiar la combinación de los niveles de la cadena ligera de neurofilamentos en suero (sNFL) y de la proteína ácida fibrilar glial en suero (sGFAP) al inicio de la enfermedad para predecir el riesgo de RAW (relapse-associated worsening) y de PIRA (progression independent of disease activity) en pacientes con EM.

Material y métodos: Estudio observacional multicéntrico de 13 hospitales, incluyendo pacientes con EM con muestras de sangre obtenidas en los 12 meses desde el inicio de la enfermedad. Se utilizaron modelos de regresión de Cox multivariadas.

Resultados: Se incluyeron un total de 725 pacientes: 509 (70,2%) mujeres, con una edad media (RIC) al inicio de 34,2 (27,6-42,4) años. Niveles más altos de sNFL z-score se asociaron con un mayor riesgo de RAW (HR 1,45; IC95% 1,19-1,76; $p < 0,001$) y de PIRA (HR 1,43; IC95% 1,13-1,81; $p = 0,003$). Además, valores altos de sGFAP se asociaron con un mayor riesgo de PIRA (HR 1,86; IC95% 1,01-3,45; $p = 0,04$) en pacientes con niveles bajos de sNFL. Comparado con los pacientes con niveles bajos de sNFL y sGFAP, la presencia de sNFL elevados se asoció a un mayor riesgo de empeoramiento de la discapacidad en pacientes no tratados o en aquellos bajo TME inyectables u orales. Todos los pacientes tuvieron un riesgo similar de RAW o PIRA si fueron tratados con TME de alta eficacia (TME-AE).

Conclusión: Los niveles de sNFL y sGFAP pueden distinguir distintas vías de empeoramiento de la discapacidad y su respuesta a los TME.

20511. PERFIL CELULAR DE LOS PACIENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE INFECTADOS Y NO INFECTADOS POR CITOMEGALOVIRUS. ¿CÓMO AFECTA A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL EPSTEIN-BARR?

Álvarez Lafuente, R.¹; Domínguez Mozo, M.¹; Rodríguez García, C.²; García Martínez, M.¹; Ortega Madueño, I.²; Villar Guimerans, L.³; Costa Frossard, L.⁴; Villarrubia Migallón, N.³; Aladro Benito, Y.⁵; Pilo de la Fuente, B.⁵; Montalbán Gairín, X.⁶; Comabella López, M.⁷; González Suárez, I.⁸; Casanova Peño, I.⁹; Martínez Ginés, M.¹⁰; García Domínguez, J.¹⁰; Arroyo González, R.¹¹

¹Grupo de Investigación de Factores Ambientales en Enfermedades Degenerativas. Hospital Clínico San Carlos; ²Servicio de Análisis Clínicos. Instituto de Medicina del Laboratorio. Hospital Clínico San Carlos; ³Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe; ⁶Servei de Neurologia-Neuroimmunologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁷Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁸Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; ⁹Servicio de Neurología. Hospital de Torrejón; ¹⁰Servicio de Neurología. Hospital General Gregorio Marañón; ¹¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.

Objetivos: Objetivo principal: analizar un amplio panel de subpoblaciones celulares en pacientes con esclerosis múltiple (EM) y controles sanos (CS) positivos y negativos para serología IgG frente a CMV para identificar el inmunofenotipo de la infección por CMV. Objetivos secundarios: inmunofenotipado de pacientes con niveles altos y bajos de IgG frente a EBNA-1 del virus de Epstein-Barr (EBV) y de la combinación entre CMV+EBNA-1 bajos y CMV-EBNA-1 altos.

Material y métodos: Recogimos muestras de suero y células mononucleares de sangre periférica de 161 pacientes con EM y 130 CS. Los títulos IgG de EBNA-1 y VCA e IgG e IgM de CMV se analizaron por ELISA. Se cuantificaron diferentes subpoblaciones celulares por citometría de flujo: linfocitos T, linfocitos B, natural killer, monocitos y células dendríticas plasmacitoides y mieloides. Se usó otra alícuota de células no estimuladas para identificar células productoras de citoquinas intracelulares.

Resultados: 1) EM/CMV+: mayor proporción de NKT ($p = 0,00001$) y TCD8+TD ($p = 0,003$); menor de NKdim ($p = 0,00001$). CS/CMV+: mayor proporción de linfocitos T ($p = 0,00001$), TCD8+ ($p = 0,00001$), NKT ($p = 0,00001$), TCD8+TD ($p = 0,002$), TCD8+EM ($p = 0,004$), Treg ($p = 0,006$); menor de NKdim ($p = 0,00004$), CD8+ naïve ($p = 0,001$), TCD8+GMCSF ($p = 0,003$), TCD4+GMCSF ($p = 0,004$). 2) Sin diferencias para EBV/CMV+. CS/EBV+: mayor proporción de TCD8+TD ($p = 0,005$) y monocitos clásicos ($p = 0,003$). 3) En EM/CMV+, 6/90 fueron negativos para EBNA-1 vs. 1/65 en EM/CMV- (OR = 4,6). En EM/CMV+EBNA-1 bajos: mayor proporción de NKT ($p = 0,006$) y menor de NKdim ($p = 0,004$).

Conclusión: La infección por CMV parece asociarse con un perfil menos inflamatorio y una menor tasa de infección por EBV, lo que respaldaría un posible papel protector para CMV en la EM.

21092. MEDIR LA CADENA LIGERA DE LOS NEUROFILAMENTOS MEJORA LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS SCORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Fernández, V.¹; Pappolla, A.²; Carbonell Mirabent, P.³; Rodríguez Barranco, M.²; Castillo Juárez, M.²; Gutiérrez, L.²; Fissolo, N.²; Ariño Rodríguez, H.²; Auger, C.²; Bollo, L.²; Castilló Justribó, J.²; Cobo Calvo, A.²; Espejo Ruiz, C.²; Galán Cartaña, I.²; Guio Sánchez, C.²; Lapuma, D.²; Midaglia Fernández, L.²; Mongay Ochoa, N.²; Nos Llopis, C.²; Otero Romero, S.³; Rodríguez Acebedo, B.²; Sastre Garriga, J.²; Tagliani, P.²; Tur Gómez, C.²; Vidal Jordana, A.²; Vilaseca Jolonch, A.²; Villacíerigos Álvarez, J.²; Zabalza de Torres, A.²; Rovira Cañellas, A.²; Tintoré Subirana, M.²; Comabella López, M.²; Río Izquierdo, J.²; Montalban Gairín, X.²; Arrambide, G.²

¹Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Sección de Neurorradiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ³Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Objetivos: Analizar la capacidad de predecir actividad (EDA) de los cambios en puntajes z de cadena ligera de neurofilamentos (zNfL) combinados con scores de respuesta al tratamiento (TRSS) en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tras un año de tratamiento modificador de la enfermedad (TME).

Material y métodos: Los cambios en zNfL post-TME al año 1 se clasificaron como: 1) no descenso respecto al basal y 2) fracaso en reducir 0,5 puntos (curva ROC). Se combinaron con los scores de Río, Río modificado y MAGNIMS, a su vez clasificados como riesgo bajo o alto, en modelos de regresión logística multivariada para predecir EDA al año 2 (EDA-Y2).

Resultados: De 342 inicios de TME (150 plataforma, 87 orales, 105 anticuerpos monoclonales), se analizaron 179 con información suficiente para calcular EDA-Y2. El no descenso de zNfL se asoció a un mayor riesgo de EDA-Y2 incluso con un Río score bajo (0-1) [OR 2,26 (IC95% 1,12-4,59), $p = 0,024$], siendo mayor en quienes no alcanzaron una reducción de 0,5 puntos [3,17 (1,47-6,96), $p = 0,004$], con resultados similares para otros TRSS. No reducir zNfL $\geq 0,5$ puntos, generó un incremento adicional del riesgo de EDA-Y2 en pacientes con Río score alto [42,659 (5,59-372,7), $p < 0,001$]. En otros TRSS todos aquellos con scores y zNfL elevados presentaron EDA, imposibilitando la estimación numérica de riesgo.

Conclusión: Incluir zNfL mejora la capacidad predictiva de los TRSS. El fracaso en reducir zNfL tras 1 año de TME, idealmente $\geq 0,5$ puntos, genera un aumento adicional del riesgo de EDA en el año siguiente.

20518. RESPUESTA HUMORAL FRENTES A LA PROTEÍNA DE LA ENVUELTA DEL RETROVIRUS ENDÓGENO HUMANO W (pHERV-WENV) EN PACIENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Álvarez Lafuente, R.¹; Ruberto, S.²; Domínguez Mozo, M.¹; García Martínez, M.¹; Sechi, L.²

¹Grupo de Investigación de Factores Ambientales en Enfermedades Degenerativas. Hospital Clínico San Carlos; ²Division of Microbiology and Virology, Department of Biomedical Sciences. University of Sassari.

Objetivos: Investigar la respuesta humoral frente a péptidos derivados de la sincitina-1 y de la proteína de la envuelta de la forma patológica del retrovirus endógeno humano W (pHERV-Wenv) en pacientes de esclerosis múltiple (EM).

Material y métodos: Se analizaron muestras de suero de 211 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) (149 en remisión; 62 en brote), 61 con EM primaria progresiva (EMPP), 52 con EM secundaria progresiva (EMSP) y 175 controles sanos (CS). La respuesta humoral frente a sincitina-1 y pHERV-Wenv, virus de Epstein-Barr (EBV), herpesvirus humano 6 (HHV-6A/B) y citomegalovirus (CMV), se analizó por ELISA. Se estudió también la respuesta inflamatoria *in vitro*, mediante la evaluación de la producción de citoquinas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con EM y CS después de estimulación antigenica con sincitina-1 y pHERV-Wenv.

Resultados: Los pacientes con EMPP, EMSP y EMRR exhibieron un nivel significativamente mayor de respuesta humoral de anti-pHERV-Wenv que de anti-sincitina-1 en comparación con CS. Además, la respuesta humoral frente a pHERV-Wenv fue mayor en ambas formas progresivas que en EMRR y en los pacientes EMRR en brote que en remisión. Los experimentos *in vitro* mostraron que la exposición a pHERV-Wenv aumentaba significativamente la producción de citoquinas proinflamatorias en comparación con la exposición a sincitina-1, así como una fuerte correlación entre dichas citoquinas tras estimulación con pHERV-Wenv y los títulos de EBV y CMV en pacientes con EM.

Conclusión: La evaluación de pHERV-Wenv podría ser un biomarcador patogénico útil para monitorizar la progresión y la actividad en la EM.

21100. EL VALOR AÑADIDO DE NIVELES ELEVADOS EN SUERO DE LA CADENA LIGERA DE LOS FILAMENTOS PARA PREDECIR ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGRESIVA EN SÍNDROMES CLÍNICOS AISLADOS

García Sarreón, M.¹; Reinders, E.²; Tur Gómez, C.²; Rodríguez Barranco, M.²; Fissolo, N.²; Castillo Juárez, M.²; Gutiérrez, L.²; Alberich, M.³; Carvajal Junco, R.²; Pappolla, A.²; Bollo, L.²; Cobo Calvo, A.²; Villacíerigos Álvarez, J.²; Zabalza de Torres, A.²; Ariño Rodríguez, H.²; Tagliani, P.²; Vilaseca Jolonch, A.²; Lapuma, D.²; Vidal Jordana, A.²; Rodríguez Acebedo, B.²; Castilló Justribó, J.²; Galán Cartaña, I.²; Río Izquierdo, J.²; Rovira Cañellas, A.²; Comabella López, M.²; Sastre Garriga, J.²; Tintoré Subirana, M.²; Montalban Gairín, X.²; Arrambide García, G.²

¹Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Servicio de Neuroinmunología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

³Sección de Neurorradiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Objetivos: Estimar el valor de medir basalmente en suero la cadena ligera de los neurofilamentos (sNfL) y la proteína ácida glial fibrilar (sGFAP) para predecir EM agresiva (EM-A).

Material y métodos: Seleccionamos 188 pacientes con CIS con RM, sNfL y sGFAP en los primeros 6 meses, seguimiento ≥ 5 años o que desarrollaron EM-A (EDSS confirmado $\geq 4,0$ en los primeros 5 años de evolución). Tras definir valores de corte (curva ROC), se realizaron modelos de regresión logística con niveles de sGFAP, sNfL o puntajes z de sNfL (zNfL).

Resultados: De 188 pacientes, 12 (6,4%) desarrollaron EM-A. Comparados con los no EM-A, la mediana (Q1-Q3) de sGFAP fue: 73,9 pg/ml (64,4-94,7) vs. 68,7 (53,7-95,7), $p = 0,357$; la de sNfL 28,0 pg/ml (15,2-43,0) vs. 9,9 (6,3-18,1), $p = 0,021$; y la media (DE) de zNfL 2,7 (1,00) vs. 1,4 (1,5), $p = 0,004$. sGFAP correlacionó con sNfL, zNfL y lesiones en T2 ($r = 0,42$, 0,32, 0,28; $p < 0,0001$). Los valores de corte fueron: sGFAP 69, sNfL 23, zNfL 2,9. El modelo univariado [OR (IC95%)] de sGFAP no fue significativo [1,0 (0,98-1,01), $p = 0,978$]. En