

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

el modelo multivariado con sNfL, la asociación con EM-A fue: 5,52 (1,29-23,60), $p = 0,021$ con $sNfL \geq 23$ y 2,14 (0,98-4,65), $p = 0,055$ con lesiones en T2. En el modelo con zNfL fue: 7,95 (1,77-35,64), $p = 0,007$ con $zNfL \geq 2,9$ y 2,32 (1,06-5,07), $p = 0,035$ con lesiones en T2. **Conclusión:** Niveles elevados de sNfL y zNfL en CIS se asocian independientemente con una mayor probabilidad de EM-A. sGFAP no se asoció con EM-A, probablemente por la actividad inflamatoria en esta cohorte.

20811. MICROARN CONTENIDOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES MOLECULARES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Torres Iglesias, G.¹; López Molina, M.¹; Ayala, R.²; Botella, L.¹; Laso-García, F.¹; Chamorro, B.¹; Fernández-Fournier, M.¹; Puertas, I.¹; B. Bravo, S.³; Montero-Calle, A.⁴; Barderas, R.⁴; Alonso López, E.¹; Díez-Tejedor, E.¹; Gutiérrez-Fernández, M.¹; Otero-Ortega, L.¹

¹Grupo de Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares. Área de Neurociencias del Instituto para la Investigación Sanitaria del Hospital la Paz (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid; ²Unidad de Inmunopatología del Sida, Centro Nacional de Microbiología. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III; ³Unidad de Proteómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela; ⁴Programa de Enfermedades Crónicas. Unidad de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III.

Objetivos: Identificar el posible papel de los niveles y tamaño de las vesículas extracelulares (VE) circulantes y su contenido en microARN como posible biomarcador terapéutico en esclerosis múltiple (EM).

Material y métodos: Estudio observacional y prospectivo en pacientes con EM remitente-recurrente que iniciaron un nuevo tratamiento inmunomodulador. Se evaluaron los niveles de VE y contenido de microARN de las VE sanguíneas procedentes de neuronas, oligodendroцитos, linfocitos B y T, antes y 3 meses después del inicio del tratamiento. Estas medidas se relacionaron con la respuesta terapéutica a los 12 meses mediante los siguientes parámetros: 1) nuevos brotes; 2) nuevas lesiones en RM; 3) progresión de la discapacidad.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes (49 respondedores y 31 no respondedores). Se encontraron niveles más bajos de VE procedentes de células T y neurona en pacientes respondedores al tratamiento ($p = 0,017$ y $p = 0,05$, respectivamente). Asimismo, los pacientes respondedores mostraron una menor expresión de los miR-28-3p y miR-326 y los no respondedores de miR-98-5p y miR-1-3p en sus vesículas circulantes. Siguiendo un modelo de regresión logística binaria, se estableció un modelo predictivo más robusto para la predicción de respuesta al tratamiento mediante la combinación de niveles de VE derivados de neuronas y células T, y niveles de miR-98-5p (área bajo la curva 0,86, 78% de sensibilidad y 100% de especificidad).

Conclusión: Los niveles de VE y su contenido en microARN pueden considerarse como un posible biomarcador de respuesta al tratamiento en pacientes de esclerosis múltiple.

20486. BÚSQUEDA DE NUEVOS BIOMARCADORES A TRAVÉS DEL ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS EN MUESTRAS DE SUERO DE PACIENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE NO TRATADOS

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

¹Grupo de Investigación de Factores Ambientales en Enfermedades Degenerativas. Hospital Clínico San Carlos; ²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Servicio de Neurología.

Hospital Universitario de Getafe; ⁵Servei de Neurología-Neuroimmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁶Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁷Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; ⁸Servicio de Neurología. Hospital de Torrejón; ⁹Servicio de Neurología. Hospital General Gregorio Marañón; ¹⁰Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.

Objetivos: Analizar los niveles de un amplio conjunto de biomarcadores proteicos en suero de pacientes con esclerosis múltiple (EM) y controles sanos (CS) mediante un inmunoensayo proteómico altamente sensible, y su asociación con diferentes variables demográficas, clínicas y radiológicas.

Material y métodos: Estudio transversal con 169 pacientes con EM no tratados y 86 CS. Variables clínicas: duración de la enfermedad, EDSS, brotes y número de lesiones en T2 y que realzan gadolinio. Se cuantificaron 45 proteínas inflamatorias en suero con el panel de citoquinas Olink Target 48, por inmunoensayo proteómico múltiple de alto rendimiento que utiliza tecnología de extensión de proximidad (PEA) en un equipo Signature Q100 (Olink).

Resultados: 1) Encontramos elevados en la EM: receptor 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidada (OLR1) ($p = 7,2^{-14}$), factor de crecimiento protransformante alfa (TGFA) ($p = 2^{-8}$), ILb1 ($p = 2,5^{-12}$), quimicina 8 con motivo C-X-C (CXCL8) ($p = 3,9^{-5}$), CCL3 ($p = 4,8^{-4}$), CCL2 ($p = 2,7^{-5}$), oncostatina-M (OSM) ($p = 1,2^{-4}$), CCL4 ($p = 6,2^{-5}$), CXCL11 ($p = 7,8^{-4}$), IL4 ($p = 5,2^{-4}$), IL6 ($p = 3,1^{-5}$), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) ($p = 2,9^{-7}$), factor de crecimiento proepidérmico (EGF) ($p = 3,9^{-19}$), IL10 ($p = 5^{-6}$), CCL7 ($p = 4,3^{-4}$). 2) El factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (CSF1) estaba aumentado en EMPP vs. EMRR ($p = 1,3^{-4}$). IL2 ($p = 2,3^{-4}$) e IL4 ($p = 1,06^{-3}$) estaban aumentados en EMPP respecto EMSP. 3) Se describieron asociaciones significativas en relación con distintos factores demográficos y clínicos. No se encontraron asociaciones con las variables radiológicas.

Conclusión: Identificamos proteínas potencialmente involucradas en la EM. Futuros estudios serán necesarios para evaluar su uso potencial como biomarcadores diagnósticos y pronósticos, así como su utilidad como nuevas dianas terapéuticas.

Enfermedades neuromusculares I

20654. UNC13A Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON ELA

Bea Sintes, M.¹; Villarreal Miñano, J.¹; Lombardo del Toro, P.¹; Assialioui, A.²; Terrafeta Pastor, C.¹; Farrero Muñoz, E.³; Prats Soro, E.³; Sarasate Azkona, M.³; Virgili Casas, M.⁴; Herrera Rodríguez, V.⁴; Romero Gangonells, E.⁵; Andrés Benito, P.¹; Domínguez Rubio, R.¹; Povedano Panadés, M.¹; Caravaca Puchades, A.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; ²Servicio de Neurología. Hospital Residència Sant Camil. Consorci Sanitari del Garraf; ³Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge; ⁴Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari de Bellvitge; ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge.

Objetivos: La genética tiene un papel importante en la esclerosis lateral amiotrófica, tanto en las formas esporádicas como familiares. El gen UNC13A ha sido implicado como factor de riesgo y a nivel pronóstico en diversos estudios, aunque con resultados dispares. Este estudio pretende analizar sus características fenotípicas en una cohorte española.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con ELA con estudio genético disponible para UNC13A. Los pacientes fueron clasificados en homocigotos (CC), heterocigotos (AC) o wild-type (AA),