

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

<sup>1</sup>Grupo 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; <sup>2</sup>Unidad de Inmunopatología del Sida, Centro Nacional de Microbiología. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III; <sup>3</sup>Unidad de Proteómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela; <sup>4</sup>Programa 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, oligodendrocitos, 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.<sup>1</sup>; Domínguez Mozo, M.<sup>1</sup>; García Martínez, M.<sup>1</sup>; Villar Guimerans, L.<sup>2</sup>; Costa Frossard, L.<sup>3</sup>; Villarrubia Migallón, N.<sup>2</sup>; Aladro Benito, Y.<sup>4</sup>; Pilo de la Fuente, B.<sup>4</sup>; Montalban Gairín, X.<sup>5</sup>; Comabella López, M.<sup>6</sup>; González Suárez, I.<sup>7</sup>; Casanova Peño, I.<sup>8</sup>; Martínez Ginés, M.<sup>9</sup>; García Domínguez, J.<sup>9</sup>; Arroyo González, R.<sup>10</sup>

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

Hospital Universitario de Getafe; <sup>5</sup>Servei de Neurologia-Neuroimmunologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>7</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; <sup>8</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Torrejón; <sup>9</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Gregorio Marañón; <sup>10</sup>Servicio 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 realizan 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 ( $p = 2,5^{12}$ ), quimiocina 8 con motivo C-X-C (CXCL8) ( $p = 3,9^5$ ), CCL3 ( $p = 4,8^4$ ), CCL2 ( $p = 2,7^3$ ), 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 Sintés, M.<sup>1</sup>; Villarreal Miñano, J.<sup>1</sup>; Lombardo del Toro, P.<sup>1</sup>; Assialoui, A.<sup>2</sup>; Terrafeta Pastor, C.<sup>1</sup>; Farrero Muñoz, E.<sup>3</sup>; Prats Soro, E.<sup>3</sup>; Sarasate Azkona, M.<sup>3</sup>; Virgili Casas, M.<sup>4</sup>; Herrera Rodríguez, V.<sup>4</sup>; Romero Gangonells, E.<sup>5</sup>; Andrés Benito, P.<sup>1</sup>; Domínguez Rubio, R.<sup>1</sup>; Povedano Panadés, M.<sup>1</sup>; Caravaca Puchades, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Residència Sant Camil. Consorci Sanitari del Garraf; <sup>3</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>5</sup>Servicio 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),

comparándose sus características basales y analizando su supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox, incluyendo el genotipo UNC13A según distintos modelos genéticos, así como sexo, forma (bulbar o espinal) y edad de inicio de los síntomas. Los p-valores resultantes fueron ajustados por comparaciones múltiples controlando el error tipo I mediante el FDR.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes (53% mujeres): 29 heterocigotos, 10 homocigotos y 20 *wild-type* para UNC13A. Encontramos una mayor proporción de pacientes con hábito enólico entre los homocigotos ( $p = 0,031$ ), sin diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados. Los pacientes homocigotos presentaron un menor retraso diagnóstico, mayor pendiente de caída del ALSFRS-R y menor FVC al diagnóstico, aunque sin alcanzar la significación estadística. En el análisis de Cox, UNC13A resultó ser un factor pronóstico adverso independiente bajo un modelo aditivo ( $HR = 2,52$ ;  $p = 0,039$ ), codominante ( $HR = 7,40$ ;  $p = 0,012$ ) y recesivo ( $HR = 6,01$ ;  $p = 0,006$ ), aunque solo este último mantuvo la significación estadística tras ajustar por comparaciones múltiples ( $q = 0,0313$ ).

**Conclusión:** UNC13A condiciona un peor pronóstico en pacientes con ELA en la población española, siguiendo un modelo probablemente recesivo.

## 20214. IMPACTO DEL NIVEL SOCIOECONÓMICO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON ELA

Vázquez Costa, J.<sup>1</sup>; Gómez Hernández, I.<sup>1</sup>; Soler, M.<sup>2</sup>; García Casanova, P.<sup>1</sup>; Hervás, D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe;

<sup>2</sup>Unidad de Trabajo Social Hospitalaria Hospital Universitari i Politècnic La Fe; <sup>3</sup>Servicio de Bioestadística. Universidad Politécnica de Valencia.

**Objetivos:** El objetivo de esta investigación es examinar la influencia del nivel socioeconómico en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con ELA.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes atendidos en la Unidad de ELA de un hospital terciario desde 01/2014 a 02/2021 y seguidos para supervivencia hasta 02/2024. Los datos demográficos, clínicos y sociales (vida en pareja, última ocupación, situación laboral) se recopilaban prospectivamente. A partir de la ocupación se estimó, de forma retrospectiva, el salario anual y la clase social de los pacientes utilizando el CNO-11 del INE y la CSO-SEE12, respectivamente. En un subgrupo de pacientes se obtuvieron de forma prospectiva las condiciones de habitabilidad de la vivienda, los ingresos mensuales y la escala de Gijón. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y un análisis inferencial con modelos multivariantes ajustados por variables confusoras para estudiar el impacto de las variables socioeconómicas en la supervivencia.

**Resultados:** La población estudiada fue de 436 pacientes con un salario estimado mediano de 24.066 €. En un subgrupo de 221 pacientes, se disponía de los ingresos reales, con una mediana de 13.200 € anuales. Mayores salarios medios estimados, mayores ingresos reales y una mejor clase social se asociaron de forma independiente con una mayor supervivencia de la enfermedad ( $HR = 0,98$ ,  $[0,964-0,996]$ ,  $p = 0,015$  y  $HR = 0,764$ ,  $[0,609-0,958]$ ,  $p = 0,02$ ). Otros factores sociales y el sexo no influyeron en la supervivencia.

**Conclusión:** Este estudio confirma una asociación directa e independiente entre el nivel socioeconómico y la supervivencia en pacientes con ELA.

## 21508. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TOFERSÉN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MOTONEURONA ASOCIADA A MUTACIONES EN SOD1 EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

García Casanova, P.<sup>1</sup>; Díaz Marín, C.<sup>2</sup>; Lorente Gómez, L.<sup>3</sup>; Vilar Ventura, R.<sup>4</sup>; Vázquez Costa, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Alicante;

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital General de Elche; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital General de Castelló.

**Objetivos:** Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con tofersén en un grupo de pacientes con enfermedad de motoneurona portadores de mutaciones SOD1 en la Comunidad Valenciana.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo longitudinal prospectivo de pacientes portadores de mutaciones en SOD1 tratados con tofersén. Se recogen datos demográficos, genéticos y clínicos al inicio del tratamiento y a los 6 y 12 meses.

**Resultados:** Se incluyeron siete pacientes con ELA asociada a 4 mutaciones distintas. El 71,4% eran varones y la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 64,5 años. Tres pacientes presentaron un fenotipo AMP y 4 una forma clásica. La mediana de tiempo de evolución al inicio del tratamiento fue de 46 meses, todos estaban en una fase moderada de la enfermedad. Tres pacientes eran progresores lentos ( $< 0,5$ ) y 2 de ellos presentaban una concentración normal de NFL (LCR) al inicio del tratamiento. Los EA observados hasta el momento fueron similares a lo descrito en ensayos clínicos, en general leves; excepto en un paciente que presentó una radiculomielitis, precisando la suspensión temporal del tratamiento y terapia con corticoides IV. En cuanto a eficacia, 4 de 6 pacientes con NFL basales elevados presenta una reducción entre 25-50%; clínicamente, 2 pacientes experimentan una ligera mejoría, estabilización clínica en 3 casos y un empeoramiento en 2 pacientes (mutación en p.Asp110Tyr).

**Conclusión:** Nuestros datos sugieren la eficacia y seguridad a corto plazo de tofersén en práctica clínica, aunque con una respuesta desigual entre pacientes (p.Asp110Tyr). Es fundamental determinar la patogenicidad de variantes de significado incierto en SOD1.

## 21375. EXPLORANDO LA RELACIÓN ENTRE C9ORF72, INMUNIDAD Y CÁNCER EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Cabello Murgui, J.; García Casanova, P.; Pérez Albertos, S.; Vázquez Costa, J.

Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

**Objetivos:** Varios estudios demuestran un papel de las *copy number variations* (CNV) en C9orf72 en el riesgo de cáncer y enfermedades autoinmunes a través de diversos mecanismos. Además, otros estudios han detectado una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes entre pacientes con ELA que en población control. Sin embargo, se desconoce si este efecto es debido a alguna forma genética concreta.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en un hospital terciario, en el que se incluyeron tres cohortes: 1) pacientes con ELA y/o DFT portadores de expansiones en C9orf72; 2) familiares a riesgo de pacientes portadores de expansiones (algunos portadores de expansión, otros no); 3) pacientes esporádicos con ELA y/o DFT, en los que se descartó la presencia de expansiones en C9orf72. Además de variables demográficas y clínicas, se evaluó la presencia de tumores benignos o malignos y de enfermedades autoinmunes.

**Resultados:** Se incluyeron 94 individuos portadores de expansión en C9orf72 (60 pacientes con diagnóstico de ELA, 11 DFT, y 23 portadores sanos). Entre los pacientes portadores de expansión en C9orf72, 6 presentaron tumores benignos, 9 presentaron tumores malignos y 15 presentaron enfermedades autoinmunes (60% consistentes en enfermedades autoinmunes tiroideas). Solo un paciente sano portador de mutación en C9 presentó una alteración disimmune. En la reunión se comparará la frecuencia de tumores y enfermedades disimmune con la población control.