

## 20959. COMPARACIÓN ENTRE PESOS MOLECULARES DE QUITOSANO PARA EL DISEÑO DE UN HIDROGEL QUE SIRVA COMO VEHÍCULO DE LA TERAPIA CELULAR INTRANASAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

de la Fuente Martín, S.<sup>1</sup>; Larriba González, T.<sup>1</sup>; García Martín, M.<sup>1</sup>; Pérez Morán, P.<sup>1</sup>; Martín Blanco, L.<sup>1</sup>; García Fernández, A.<sup>1</sup>; Selma Calvo-Fernández, B.<sup>1</sup>; Benito Martín, M.<sup>1</sup>; Ojeda Hernández, D.<sup>1</sup>; Mohamed-Fathy Kamal, O.<sup>1</sup>; Sancho Bielsa, F.<sup>2</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>3</sup>; Gómez Pinedo, U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurobiología. Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Neurociencias IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid; <sup>2</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla La Mancha; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

**Objetivos:** Generar un hidrogel a partir de quitosano con dos características químicas basadas en su peso molecular (medio y bajo), con la finalidad de evaluar la composición más favorable para su uso como vehículo en la administración intranasal de la terapia celular.

**Material y métodos:** Se formularon hidrogeles partiendo de quitosano de mediano peso molecular (MMw) o bajo peso molecular (LMw). Se midió el medio elástico mediante pruebas de compresión. Se evaluó la biocompatibilidad con células madre mesenquimales (MSCs) obtenidas de tejido adiposo expandido, empleando como agente citoprotector gelatina de Wharton. Se realizó la administración intranasal en ratones atípicos sanos y se estudió el efecto de los hidrogeles en el epitelio respiratorio mediante histología (H-E) y microscopía confocal, en busca de alteraciones citotóxicas a través de técnicas IHQ.

**Resultados:** No hay diferencias en el módulo elástico ni diferencias significativas en la biocompatibilidad, pero se observa una tendencia al alza cuando se usa hidrogel de LMw. Se encontró una mejor preservación de la citoarquitectura del epitelio olfativo al emplear el hidrogel de LMw, observando menor irritación y mucosidad en la zona de adhesión.

**Conclusión:** El diseño de ambos biomateriales es óptimo para ser utilizado como vehículo en la terapia celular, observando los datos más prometedores con el LMw. Por lo que se abre una estrategia para el transporte de células o fármacos por la vía intranasal para el tratamiento de enfermedades neurológicas o vasculares.

## 21652. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VISUAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Quezada Sánchez, J.<sup>1</sup>; Alba Suárez, E.<sup>1</sup>; Gómez Estévez, I.<sup>1</sup>; García Vasco, L.<sup>1</sup>; Santos Bueso, E.<sup>2</sup>; Rouco Maseda, J.<sup>3</sup>; Oreja Guevara, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>3</sup>Ciencias de la Computación. Universidad de Coruña.

**Objetivos:** La neuritis óptica (NO) es habitual en esclerosis múltiple (EM), provocando alteraciones en la visión. Analizar longitudinalmente la función visual en EM con y sin NO previa.

**Material y métodos:** Se exploraron pacientes de EMRR estables con más de seis meses de seguimiento. Hicimos un examen ocular al inicio (V1) y al año (V2). La agudeza visual (AV), AV 2,50% y AV 1,25% se midió con los test ETDRS. El color con Ishihara y Farnsworth-Munsell D28 (FM-D28). El contraste con test Pelli-Robson. Comparamos ojos con y sin NO previa.

**Resultados:** 32 pacientes (22 mujeres) incluidos. Edad media 43. Duración media de enfermedad 16,91 (2-34). EDSS media 1,9 (0-6,5). 20 ojos con NO previa y 44 sin. La AV, AV 2,50%, AV 1,25% y contraste mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (NO vs. no NO) en la V1 y V2 ( $p < 0,05$ ). Al año observamos empeoramiento en todas las variables ( $p < 0,05$ ) del grupo sin NO. El grupo NO mostró solo disminución en AV 1,25% ( $p = 0,005$ ) y contraste ( $p = 0,000$ ). El test Ishihara en V1 y V2 mostró valores normales en 95,5% y 4,5% alterados

en el grupo sin NO. Grupo NO mostró 90% valores normales y 10% alterados. Grupo sin NO mostró 43,2% valores alterados de FM-D28 en V1 y en V2 47,7%. Grupo NO mostró 80% valores alterados en V1 y V2 85%. **Conclusión:** AV y contraste están alterados en EM y empeoran con el tiempo. El color se puede evaluar de forma más específica, sensible y precisa con el test Farnsworth-Munsell D28 que con el test de Ishihara.

## 21383. EFECTO DE LA TERAPIA CELULAR CON PROGENITORES OLIGODENDROGLIALES (h-IPS) EN UN MODELO DE CUPRIZONA SOBRE LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS Y MIELYN BASIC PROTEIN EN RATONES NUDE ATÍMICOS

Selma Calvo-Fernández, B.<sup>1</sup>; Larriba González, T.<sup>1</sup>; García Martín, M.<sup>1</sup>; Benito Martín, M.<sup>1</sup>; de la Fuente Martín, S.<sup>1</sup>; Mohamed-Fathy Kamal, O.<sup>1</sup>; Ojeda Hernández, D.<sup>1</sup>; Fernández Martínez, P.<sup>2</sup>; Zaldívar Martínez, L.<sup>2</sup>; Arroyo Solera, R.<sup>2</sup>; Matías-Guiu Antem, J.<sup>3</sup>; Matías-Guiu Guía, J.<sup>3</sup>; Gómez Pinedo, U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Neurociencias IdISSC. Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA) Nemesio Díez. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU; <sup>3</sup>Departamento de Neurología. Instituto de Neurociencias IdISSC. Hospital Clínico San Carlos.

**Objetivos:** Los modelos experimentales animales constituyen una herramienta útil para estudiar las enfermedades desmielinizantes y conocer mejor los mecanismos patogénicos involucrados. En este estudio se plantea evaluar el componente inflamatorio en el suero de ratones nude atípicos y la expresión de *mielin basic protein* (MBP) en un modelo de cuprizona bajo el efecto de un tratamiento basado en terapia celular de progenitores oligodendrogliales (hIPS-OPCs).

**Material y métodos:** Ratones atípicos macho adultos, divididos en 4 grupos: control, Sham, Cuprizona y OPCs  $10 \times 10^4$  administradas vía intranasal ( $n = 8$  por grupo). Se utilizaron muestras de suero de los grupos experimentales, extraídas por punción cardíaca, para la cuantificación de citoquinas de ratón empleando un panel Olink<sup>®</sup>. Además, análisis de imágenes fluorescente de zonas de interés inmunomarcadas para el análisis de la expresión de MBP (*western blot* en tejido). Los datos se analizaron con pruebas *t* de Student no pareadas para comparar los grupos experimentales con una *P* establecida en 0,05.

**Resultados:** Se analizó la expresión de MBP en bulbo olfatorio, corteza prefrontal, estriado y cuerpo calloso observando diferencias estadísticas de los grupos experimentales en referencia al grupo cuprizona ( $p < 0,05$ ). Además, se observó un incremento de interleucinas inflamatorias IL-1,3,5,7,9 y citoquinas proapoptóticas (CD237 y PDCD1LG2) en el grupo cuprizona, así como incremento significativo de interleucinas antiinflamatorias IL-17 y 22 en el grupo con OPCs ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** La terapia celular con progenitores oligodendrogliales incrementa la expresión de MBP en los animales tratados en las regiones de interés analizadas, así como una modulación de la respuesta inmune.

## 21119. POTENCIAL PRONÓSTICO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE INTERLEUCINA-6 COMO BIOMARCADOR PARA EL RENDIMIENTO COGNITIVO A LARGO PLAZO

Quiroga Varela, A.<sup>1</sup>; Huertas Pons, J.<sup>1</sup>; Coll Martínez, C.<sup>1</sup>; Miguela Benavides, A.<sup>1</sup>; Gifre Fraixino, A.<sup>2</sup>; Salavedra Pont, J.<sup>3</sup>; Álvarez Bravo, G.<sup>2</sup>; Gich Fullà, J.<sup>2</sup>; Ramió Torrentà, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Josep Trueta (IDIBGI); <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona i Santa Caterina; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.

**Objetivos:** Investigar la asociación entre los niveles de interleucina-6 (IL-6) y el rendimiento cognitivo como posible biomarcador para

predecir los resultados al inicio y a los 10 años de seguimiento en pacientes con EM (pwMS).

**Material y métodos:** Se recolectaron muestras de sangre ( $N = 36$ ) de pwMS recurrente remitente (EMRR) en el momento del diagnóstico. Los niveles plasmáticos de IL-6 se midieron utilizando el ensayo Milliplex® (panel personalizado de microesferas magnéticas de citoquinas humanas). La evaluación cognitiva incluyó la administración de la Batería Breve de Pruebas Neuropsicológicas Repetidas (BRB-N) y el Test de Trail Making (TMT-A y B).

**Resultados:** Despues de ajustar por edad y educación, se observó una asociación positiva significativa entre los niveles plasmáticos de IL-6 y el TMT-A en el momento del diagnóstico ( $B = 0,360$ ; IC95% -0,022 a 4,211,  $p = 0,050$ ). Además, niveles altos de IL-6 se asociaron tanto al rendimiento en PASAT ( $B = -0,907$ ; IC95% -22,891 a -562,  $p = 0,043$ ) como en TMT-A ( $B = 0,602$ ; IC95% 0,772 a 16.223,  $p = 0,036$ ) a los 10 años de seguimiento.

**Conclusión:** Nuestros hallazgos revelan un vínculo significativo entre niveles más altos de IL-6 en plasma y un rendimiento cognitivo deteriorado, observado a través de puntajes más bajos de atención, velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo al inicio y durante un seguimiento de 10 años en pwMS. Esto destaca el potencial de IL-6 como biomarcador predictivo para identificar el DC y guiar evaluaciones pronósticas a largo plazo en esta población.

#### 21639. PERFIL DE CITOCINAS ASOCIADOS CON PERSISTENCIA DE SEROPOSITIVIDAD PARA SARS-COV-2 A LOS 6 MESES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE E INFECCIÓN POR COVID-19

Sancho Saldaña, A.<sup>1</sup>; Gil Sánchez, A.<sup>2</sup>; Quirant Sánchez, B.<sup>3</sup>; Peralta, S.<sup>4</sup>; Solana, M.<sup>1</sup>; González Mingot, C.<sup>1</sup>; Quibus, L.<sup>1</sup>; Martínez Cáceres, E.<sup>3</sup>; Torres, P.<sup>5</sup>; Hervás, J.<sup>6</sup>; Canudes, M.<sup>5</sup>; Brieva, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; <sup>2</sup>Institut de Recerca Biomèdica. Universitat de Lleida; <sup>3</sup>Servicio de Neuroinmunología Clínica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; <sup>4</sup>Multiple Sclerosis Foundation. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; <sup>5</sup>Servicio de Neuroinmunología Clínica. Institut de Recerca Biomèdica. Universitat de Lleida; <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi.

**Objetivos:** Las citocinas son proteínas de señalización de bajo peso molecular que, por su papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria, pueden servir como biomarcadores. Los tratamientos modificadores de la EM (TME) modifican el perfil de citocinas. Además, en la infección por COVID-19, la “tormenta de citocinas” lleva un peor pronóstico. El objetivo de este estudio es analizar qué perfil de citocinas en el momento de la primoinfección de COVID 19 se relaciona con persistencia de positividad para SARS-CoV-2 a los 6 meses.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo, unicéntrico en el que se seleccionaron 58 pacientes con EM en tratamiento con TME que fueron seropositivos para SARS-CoV-2 en el instante basal. Se analizó un perfil de citocinas de estos pacientes. Posteriormente se analizó la inmunidad humoral a los 6 meses para ver qué pacientes seguían seropositivos o cuáles habían seronegativizado. Posteriormente, se analizaron estadísticamente las diferencias en el nivel de citocinas basal entre seropositivos y seronegativos a los 6 meses.

**Resultados:** A los 6 meses, 39 pacientes con EM persistieron seropositivos y 19 fueron seronegativos. Niveles más elevados de citocinas INF-γ, IL-10, IL-12, e IL-33 se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con mantener seropositividad para SARS-CoV-2 a los 6 meses.

**Conclusión:** Podría haber un perfil de citocinas que determine una protección prolongada tras la infección por SARS-CoV-2.

#### 20230. HIPOGAMMAGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON OCRELIZUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Díaz Castela, M.; Oliva Nacarino, P.; López López, B.; López Peleteiro, A.; Suárez Huelga, C.; Lanero Santos, M.; Vargas Mendoza, A.; Oterino Durán, A.; Llaneza González, M.; Villafani Echazú, W.

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias.*

**Objetivos:** Determinar las tasas de hipogammaglobulinemia, su evolución en el tiempo, la relación con infecciones y la respuesta a la vacuna SARS-CoV-2, en pacientes en tratamiento con ocrelizumab.

**Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo, que incluye a todos los pacientes que han iniciado tratamiento con ocrelizumab desde su autorización en un hospital de tercer nivel.

**Resultados:** Se analizan 129 pacientes, incluyendo 87 mujeres (67%), edad media de 46 años, 114 con fenotipo remitente recurrente, con una tasa de brotes en el año previo de 0,8 y EDSS basal 3,1. 21 pacientes eran naïve y 108 procedían de tratamientos previos. El tiempo medio de tratamiento fue de 30 meses. A los 4 años, un 12,1% de pacientes tenían niveles gravemente descendidos de IgG, un 36,4% de IgM, y un 6,1% de IgA. 90 pacientes (60,8%) tuvieron algún tipo de infección, 3 fueron neumonías con necesidad de tratamiento hospitalario, sin objetivar relación con el desarrollo de hipogammaglobulinemia. Se testaron niveles de anticuerpos para SARS-CoV-2 en 78 pacientes (60,5%), apreciando una mayor tasa de seroconversión en aquellos que iniciaron ocrelizumab tras el inicio de la vacunación (enero 2022),  $p = 0,04$ .

**Conclusión:** En nuestra serie, se observa una mayor proporción de pacientes con hipogammaglobulinemia respecto a los ensayos clínicos pivotales del ocrelizumab. A pesar de la alta tasa de infecciones, no se halló relación con el desarrollo de hipogammaglobulinemia. El ocrelizumab parece influir en la tasa de inmunización mediante vacunación frente a SARS-CoV-2.

#### 20839. EVALUACIÓN A MEDIO PLAZO DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES NEDA CON NEUROFILAMENTOS SÉRICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO

Meca Lallana, V.<sup>1</sup>; Domínguez Gallego, M.<sup>1</sup>; Aguirre, C.<sup>1</sup>; del Río Muñoz, B.<sup>1</sup>; Villar, M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Fundación de Investigación Princesa;

<sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

**Objetivos:** Los marcadores clínicos y radiológicos no son lo suficientemente sensibles en esclerosis múltiple para detectar o predecir la progresión a largo plazo. Los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) están relacionados con la actividad inflamatoria clínica y radiológica y respuesta al tratamiento. En parte, la progresión de la EM podría ser resultado de una inflamación no detectada. En un estudio previo evaluamos los niveles de NfL en una cohorte de pacientes EM NEDA3 (NEDA3: sin brotes, sin nuevas lesiones en resonancia magnética, sin progresión de EDSS), tratados con tratamientos de eficacia moderada y alta. Detectamos niveles de NfL más bajos en pacientes con tratamientos de alta eficacia y un 30% de pacientes NEDA3 con NfL superiores a 10 pg/ml. Evaluar la evolución clínica, radiológica y niveles de NfL 3 años después.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo. La determinación de NfL se realizó en pacientes RMS “NEDA3”. Los niveles séricos