

XV Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2022 (I)

Óscar Fernández, Xavier Montalban, Eduardo Agüera, Yolanda Aladro, Ana Alonso, Rafael Arroyo, Luis Brieva, Carmen Calles, Lucienne Costa-Frossard, Sara Eichau, José M. García-Domínguez, Miguel Á. Hernández, Lamberto Landete, Miguel Llana, Sara Llufrí, José E. Meca-Lallana, Virginia Meca-Lallana, Neus Mongay-Ochoa, Ester Moral, Celia Oreja-Guevara, Lluís Ramió-Torrentà, Nieves Téllez, Lucía Romero-Pinel, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

Introducción. El 4 y el 5 de noviembre se celebró en Madrid la XV edición de la Reunión Post-ECTRIMS, donde neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) resumieron las principales novedades presentadas en el congreso de ECTRIMS 2022, celebrado en Ámsterdam entre el 26 y el 28 de octubre.

Objetivo. Sintetizar las ponencias que tuvieron lugar en la Reunión Post-ECTRIMS, en un artículo desglosado en dos partes.

Desarrollo. En esta primera parte se presentan los primeros eventos involucrados en el inicio de la EM, la implicación de los linfocitos y la migración de células del sistema inmunitario hacia el sistema nervioso central. Se describen los biomarcadores emergentes en fluidos corporales y los hallazgos de imagen que permiten predecir la evolución de la enfermedad, y que resultan útiles en el diagnóstico diferencial de la EM. También se exponen los avances en las técnicas de imagen que, junto con un mayor conocimiento de los agentes involucrados en los procesos de desmielinización y remielinización, proporcionan una base para abordar la remielinización en el entorno clínico. Por último, se repasan los mecanismos desencadenantes de la reacción inflamatoria y la neurodegeneración implicados en la patología de la EM.

Palabras clave. ECTRIMS. Esclerosis múltiple. Imagen. Patogenia. Post-ECTRIMS. Remielinización.

Introducción

Los días 4 y 5 de noviembre de 2022 se celebró en Madrid la XV edición de la Reunión Post-ECTRIMS. Un año más, algunos de los neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) más relevantes de España presentaron un resumen de las principales novedades del congreso ECTRIMS celebrado en Ámsterdam días antes.

Esta primera parte del artículo se centra en el contenido más novedoso sobre inmunología, patogenia e imagen.

Los primeros mecanismos implicados en el inicio de la esclerosis múltiple

Cada vez hay más pruebas de la importancia de los acontecimientos tempranos en la EM (Tabla I).

Desde fases muy tempranas de la enfermedad, ya se detecta una inflamación leptomeníngea crónica que se relaciona con la pérdida neuronal de la sustancia gris cortical. La linfotóxina alfa es un mediador citotóxico proinflamatorio que se encuentra sobreexpresado en el líquido cefalorraquídeo de

pacientes con EM. El desarrollo de dos modelos experimentales, uno agudo mediante inyección esteotóxica de linfotóxina alfa en las meninges y uno crónico mediante inyección de un vector lentiviral en el espacio meníngeo cortical, han demostrado que el aumento persistente de los niveles de linfotóxina alfa induce la infiltración de densos agregados celulares y su posterior organización en estructuras similares a los folículos linfoides en las meninges. Todo ello provoca una desmielinización subpial permanente junto con un gradiente de pérdida de densidad neuronal cortical [1].

También están surgiendo datos que apoyan la idea de un proceso 'no inmune' subyacente relacionado con la progresión de la citodegeneración, independiente de los fenómenos inflamatorios agudos que se manifiestan en forma de brotes. Mediante espectroscopia de fluorescencia con el colorante lipofílico rojo Nilo, Teo et al han identificado mielina histológicamente intacta, pero bioquímicamente alterada, en tejidos prelesionados [2]. Además, con el uso de sondas amiloides fluorescentes, han detectado depósitos de amiloide inesperados en la sustancia blanca de apariencia normal de pacientes con EM progresiva, principalmente en loca-

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga (Ó. Fernández, A. Alonso). Hospital Universitari Vall d'Hebron-CEM-CAT (X. Montalban, N. Mongay-Ochoa); Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS. Barcelona (S. Llufrí). Hospital Sant Joan Despi Moisés Broggi. Sant Joan Despi, Barcelona (E. Moral). Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario Reina Sofía (E. Agüera); Hospital Universitario Quirónsalud (R. Arroyo); Hospital Universitario Ramón y Cajal (L. Costa-Frossard); Hospital Universitario Gregorio Marañón (J.M. García-Domínguez); Hospital Universitario de La Princesa (V. Meca-Lallana); Hospital Clínico San Carlos-IdISSC-UCM. Madrid, (C. Oreja-Guevara). Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid (Y. Aladro). Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Universitat de Lleida. Lleida (L. Brieva). Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca (C. Calles). Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (S. Eichau). Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (M.Á. Hernández). Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (L. Landete). Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. El Ferrol, La Coruña (M. Llana). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta-IDIBGI (L. Ramió-Torrentà); Hospital Santa Caterina (L. Ramió-Torrentà); Departamento de Ciencias Médicas. Universitat de Girona. Girona (L. Ramió-Torrentà). Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid (N. Téllez). Hospital Universitario Cruces. Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad).



Tabla I. Primeros mecanismos implicados en el inicio de la EM.

Inflamación leptomeníngea crónica	LTα sobreexpresada en el LCR de pacientes con EM En modelos animales: - La inyección aguda de LTα induce la formación de densos infiltrados celulares, activación microglial y desmielinización subpial - La sobreexpresión de LTα conduce a la organización de infiltrados celulares en estructuras de tipo linfoides, desmielinización subpial y pérdida neuronal
Proceso degenerativo (no inmune) subyacente	- Mielina bioquímicamente alterada en tejidos prelesionados - Depósitos de amiloide en la SBAN de pacientes con EM progresiva
Aceleración de la edad epigenética	Los linfocitos B de pacientes con EM muestran una marcada aceleración epigenética frente a los controles
Respuesta serológica a los péptidos del VEB	- Mayor respuesta en casos de EM frente a los controles - Mayor relación de los péptidos del núcleo EBNA, EBNA1 y EBNA6 con el desarrollo de la enfermedad - Serorreactividad elevada contra EBNA1 detectable 10-15 años antes del inicio clínico
Autoanticuerpos antiserina-arginina	Detectables en la EM 6,5 años antes de la aparición de la enfermedad

LTα: linfotóxina alfa; LCR: líquido cefalorraquídeo; EM: esclerosis múltiple; SBAN: sustancia blanca de apariencia normal; VEB: virus de Epstein-Barr.

Correspondencia:
Dr. Óscar Fernández. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Regional de Málaga. Universidad de Málaga. Avenida de Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

E-mail:
oscar.fernandez.sspa@gmail.com

Agradecimientos:
Los autores quisieran mostrar su agradecimiento a Isabel Caballero y Laura Prieto del Val, de Dynamic Science S.L.U. (Evidence Clinical Research), por los servicios de redacción médica prestados en la realización del artículo.

Financiación:
La elaboración de este artículo ha sido financiada por Merck.

Aceptado tras revisión externa:
16.06.23.

Conflicto de intereses:
Ó.F. ha recibido honorarios como consultor en consejos asesores y como moderador o conferenciante en reuniones. Ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck, Teva, Novartis, Actelion, Almirall, Genzyme, Roche, Allergan, Orion, Araclon y Ala Diagnostics. X.M. ha recibido honorarios por conferencias y gastos de viaje por su participación

lizaciones perivasculares y periventriculares, muy diferente a la detectada en la enfermedad de Alzheimer [2].
La inmunosenescencia prematura parece desempeñar un papel como mecanismo implicado en el inicio de la enfermedad. Aplicando el algoritmo GrimAge, basado en el análisis de metilación del ADN, en muestras de sangre total de pacientes con EM en fases iniciales y de controles, se ha detectado que la población linfocitaria de los casos de EM, en particular los linfocitos B, presenta una aceleración de la edad epigenética de unos ocho o nueve meses en comparación con los controles [3]. La proporción de linfocitos B, sin embargo, fue similar entre casos y controles, lo que sugiere una asociación de la función de las células B, y no de la cantidad, con la enfermedad [3].
En relación con el papel del virus de Epstein-Barr, los esfuerzos actuales se dirigen a determinar los péptidos implicados en la respuesta inmunitaria frente al virus en el origen de la enfermedad. El estudio de la respuesta serológica a los péptidos del virus en casos de EM presintomáticos y en controles muestra una mayor relación de los péptidos del núcleo EBNA, concretamente EBNA1 y EBNA6, con el desarrollo de la enfermedad, pero aún se desconocen los que discriminan entre casos y controles [4]. Siguiendo en esta línea, la serorreactividad elevada contra EBNA1 es detectable 10-15 años an-

tes del inicio clínico de la EM y puede preceder al daño neuroaxonal en pacientes asintomáticos [5].
Finalmente, la búsqueda de un biomarcador de EM vuelve a apuntar hacia unos autoanticuerpos dirigidos frente a una secuencia repetida rica en serina-arginina ya identificados en subpoblaciones de pacientes. Los resultados presentados en esta edición, obtenidos de muestras de suero de pacientes antes y después de los primeros síntomas de EM y de controles sanos, muestran la presencia de estos anticuerpos antiserina-arginina sólo en los casos de EM, unos 6,5 años antes de la aparición de la enfermedad [6], hecho que se relaciona con niveles más elevados de neurofilamentos.

Implicación de los linfocitos B y T

Los nuevos enfoques y conceptos sobre el papel de los linfocitos en la EM marcan el rumbo en este campo (Tabla II).
Se ha demostrado un posible efecto supresor de la neuroinflamación de las células plasmáticas residentes en el sistema nervioso central de pacientes con EM en un modelo de encefalitis autoinmune experimental deficiente en estas células, y se ha observado que su eliminación exacerba los síntomas clínicos, los cuales se normalizan con la transferencia de células plasmáticas productoras de IgA derivadas del intestino [7]. Asimismo, los ratones que sobreexpresaban el factor BAFF de supervivencia de células B eran altamente resistentes a la encefalitis autoinmune experimental, lo que sugiere una relación con la acción de los anti-CD20 [7].
En la inmunopatología de la EM intervienen linfocitos T CD4 y CD8, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglía y astrocitos con efectos diferentes y a veces opuestos en las distintas fases de la enfermedad. Los recientes avances tecnológicos están profundizando en el papel de cada tipo celular y en las moléculas implicadas en la migración transendotelial. En pacientes con EM se observa una mayor expresión de fenotipos proinflamatorios y que el receptor de quimiocina CXCR6 es un marcador de activación en CD4 y CD8, cuyo único ligando, CXCL16, se expresa en células dendríticas y monocitos [8]. Con el fin de investigar si existen diferencias en estas ‘señales’ inmunológicas en función del estado clínico de pacientes no tratados con EM muy temprana, un estudio analizó muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndrome radiológico aislado, pacientes en brote, en remisión y con hipertensión intracraneal idiopática. Los pacientes en brote en comparación

Tabla II. Nuevos conceptos sobre la implicación de linfocitos y la migración de células del sistema inmunitario hacia el SNC.

Papel de los linfocitos B y T	Tráfico celular hacia el SNC: vía de entrada y principales células implicadas
Células plasmáticas productoras de IgA⁺ IL-10 movilizadas del intestino - Supresión de la neuroinflamación - Factor BAFF de supervivencia de células B - Protección contra la desmielinización en el SNC	DICAM + Th17 ↑ en sangre periférica de pacientes con formas remitentes y progresivas activas, y en lesiones activas de EM - Posible diana terapéutica en la migración de células inmunitarias a través de estructuras celulares
IL-10 derivada de células B Modula los fagocitos mieloides y la microglía de forma antiinflamatoria	Células endoteliales - Heterogeneidad en varias regiones del cerebro humano y en su respuesta a la inflamación - Las CE de venas y capilares venosos son las más reactivas a la inflamación
Fuerte expansión clonal de células T CD8⁺ en pacientes con EM en brote frente a remisión con marcadores de citotoxicidad y activación regulados a la baja, y marcadores de movilidad regulados al alza	Senos duros como interfaz neuroinmune - El sistema inmunitario de los bordes cerebrales está especializado - Un sistema linfático deteriorado o unos macrófagos fronterizos disfuncionales podrían afectar a la vigilancia inmunitaria
Relación de las células B con la infección cerebral, que, en combinación con las células T, induce una respuesta autoinmune y una desmielinización significativa	La coexpresión de RUNX3 y EOMES define subpoblaciones de células T CD4⁺ y CD8⁺ con un perfil citotóxico y reclutamiento preferente en el SNC
	El fenotipo de células TRM que expresan SPP1 (osteopontina) y MS4A1 (CD20) produce menos citocinas proinflamatorias al activarse
	La subclase de monocitos MyX se asocia a una enfermedad más activa y a un peor pronóstico

CE: células endoteliales; EM: esclerosis múltiple; IL: interleucina; SNC: sistema nervioso central; TRM: linfocitos T de memoria residentes.

con los que estaban en período de remisión presentaban una expansión clonal de CD8⁺ con marcadores citotóxicos y de activación regulados a la baja y marcadores de movilidad regulados al alza [8].

Dado que la interleucina-10 derivada de las células B modula los fagocitos mieloides y la microglía de forma antiinflamatoria, es posible que las células B del sistema nervioso central no sean exclusivamente patógenas [9]. En modelos animales tratados con anti-CD20 y reconstituidos con células B deficientes en interleucina-10 se ha observado un mayor número de células infiltrantes en el sistema nervioso central, y fagocitos mieloides y microglía con una mayor expresión de moléculas involucradas en la presentación de antígenos. *In vitro*, la eliminación de la interleucina-10 derivada de las células B aumentó la secreción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y la microglía [9].

Nuevos hallazgos relacionan las células B con la infección cerebral, incluyendo el virus de Epstein-Barr, las cuales inducen una respuesta autoinmune [10]. El estudio de células B de donantes sanos para determinar su especificidad para MOG, y de modelos animales transgénicos que expresan receptores

de células B específicos para MOG o antígenos virales inoculados en el sistema nervioso central con virus genéticamente modificados, muestra que los linfocitos B autorreactivos forman parte del repertorio de las células B y que la infección vírica cerebral facilita la infiltración hacia el sistema nervioso central para adquirir allí su antígeno diana [10]. Estas células B autoinmunes también pueden evadir la apoptosis tras la estimulación de CD40 mediada por la infección latente por el virus de Epstein-Barr [10].

Migración de células inmunitarias hacia el sistema nervioso central

El papel y la vía de entrada, así como las células implicadas, pueden ayudar en la comprensión de la patogenia de la EM y proporcionar nuevas pistas para el desarrollo de herramientas de diagnóstico o estrategias de intervención (Tabla II).

DICAM es una novedosa molécula de adhesión y tráfico celular expresada por linfocitos CD4 Th17. La expresión de DICAM en los linfocitos T CD4⁺ circulantes aumenta en pacientes con formas remi-

en reuniones científicas, ha sido miembro del comité directivo de ensayos clínicos o ha participado en consejos asesores de ensayos clínicos en los últimos años con Abbvie, Actelion, Alexion, Biogen, Bristol-Myers Squibb/Celgene, EMD Serono, Genzyme, Hoffmann-La Roche, Immunic, Janssen Pharmaceuticals, Medday, Merck, Mylan, Nervgen, Novartis, Sandoz, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceutical, TG Therapeutics, Excemed, MSIF y NMSS. E.A. ha recibido honorarios como ponente de Roche, Novartis, Merck, Sanofi y Biogen. Y.A. ha recibido financiación para proyectos de investigación o en forma de honorarios de conferencias, tutoría y asistencia para asistir a conferencias de Bayer, Biogen, Roche, Merck, Novartis, Almirall y Sanofi-Genzyme, Janssen y BMS. A.A. ha recibido honorarios como ponente o consultor por parte de Almirall, Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche y Sandoz. R.A. ha sido ponente en reuniones científicas o ha participado en *advisory boards* con Merck, Novartis, Roche, Janssen, BMS, Teva, Biogen y Sanofi. L.B. ha recibido financiación para proyectos de investigación de su grupo o en forma de honorarios por conferencias, tutorías y ayuda para asistencia a congresos por parte de Bayer, Teva, Celgene, Biogen, Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Almirall, Viatris, BMS y Janssen. C.C. ha recibido honorarios por participar como ponente en reuniones científicas o asesoría en *advisory boards* por parte de Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi y Teva. L.C.F. ha recibido honorarios por su participación en conferencias, servicios de consultoría, investigaciones clínicas y ayuda a desplazamientos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myer Squibb, Horizon, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme y Viatris. S.E. ha recibido honorarios por su participación en conferencias y servicios de consultoría de Biogen, Novartis, Merck, Bayer, Sanofi Genzyme, Roche, Janssen, Bristol-Meyers y Teva. J.M.G.D. declara no tener conflictos de interés para este trabajo. M.A.H. ha recibido apoyo a la investigación, por consultoría y participación en conferencias de Biogen, Novartis, Roche, Merck, Janssen y Sanofi. L.L. declara haber recibido pagos por la participación en asesorías, actividades científicas y formativas, de Almirall, Bayer, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis Pharmaceuticals, Ucb Pharma, Roche y Teva Neuroscience. M.L. declara haber recibido pagos de Bayer, Biogen, Teva, Novartis,

Sanofi-Genzyme, Almirall, Roche, BMS, Merck y Jansen. **S.L.** ha recibido honorarios por charlas científicas y ayudas para asistir a congresos por parte de Merck, Biogen, BMS, Roche, Jansen y Novartis. **J.E.M.L.** ha recibido honorarios por trabajos de consultoría, docencia o investigación y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación de Alexion, Biogen, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz y Sanofi. **V.M.L.** ha recibido honorarios por conferencias, actividades científicas o para asistencia a congresos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme, Terumo y Teva. **N.M.** ha recibido una beca predoctoral Río Hortega (CM21/00018), y honorarios de Merck y Roche. **E.M.** ha recibido honorarios como consultor en comités asesores, y como presidente o conferencista en reuniones, asistencia a congresos, y también ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Actelion, Almirall, Bayer, Biogen-Idec, Bristol Myers Squibb, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche y Sanofi-Genzyme. **C.O.G.** ha recibido honorarios por conferencias y consultas de Biogen Idec, Celgene, Sanofi-Genzyme, Novartis, Roche, Merck y Teva. **L.R.T.** ha recibido financiación para inscripciones y logística de reuniones y congresos, y honorarios en concepto de ponencias y *advisories* por parte de Merck, Biogen, Janssen, Sanofi, Bristol-Myers-Squibb y Novartis. **N.T.** declara haber recibido honorarios por actividades de consultoría y asesoría y ponencias invitadas de Bayer Schering Pharma, Biogen Idec, Merck-Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, TevaPharmaceuticals, Roche Pharma y Bristol Myers Squibb. **L.R.P.** ha recibido honorarios o pagos por participar en asesorías o colaborar como consultor y en comunicaciones científicas y ha recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Roche, Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck, Genzyme, Sanofi, Bayer, Almirall, Horizon y Celgene. **A.R.A.** ha participado en grupos de trabajo, reuniones científicas y proyectos de investigación de Biogen, Janssen, Merck-Serono, Novartis, Sanofi, BMS, Sandoz, y Roche.

Cómo citar este artículo:

Fernández Ó, Montalbán X, Agüera E, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, et al. XV Reunión P: Revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2022 (I). Rev

tentes y progresivas activas, y en las lesiones activas de EM [11]. La expresión del ligando preferente de DICAM, integrina $\alpha\beta3$, también aumenta en el endotelio de la barrera hematoencefálica activado por el factor de necrosis tumoral [11]. Dado que su bloqueo farmacológico reduce la migración *in vitro* de Th17 y la gravedad de la encefalitis autoinmune experimental, DICAM se presenta como posible diana terapéutica.

Mediante secuenciación del ARN de células únicas (scRNAseq) en modelos animales, se ha demostrado que existe una heterogeneidad de las células endoteliales del sistema nervioso central y de su respuesta frente a la inflamación [12]. Un grupo de células localizado en vénulas sobrerregula la expresión de los mediadores inflamatorios LCN2 y ACKR1, y las células endoteliales venosas y capilares son las más reactivas a la inflamación [12]. La validación en humanos mediante el enriquecimiento de células endoteliales CD31⁺ confirma dicha heterogeneidad entre áreas cerebrales, que podría explicar las diferencias regionales en el desarrollo de las lesiones en la EM [12].

La caracterización unicelular en alta dimensión con citometría de flujo de tejido cerebral y sangre periférica de pacientes con EM y otras enfermedades neurológicas ha revelado una heterogeneidad regional de las células inmunitarias sanguíneas en el sistema nervioso central de pacientes con EM [13]. Aunque estas células inmunitarias y subpoblaciones (células T, B, citolíticas naturales y dendríticas) se caracterizan en la piamadre y la sangre periférica, las que residen en la piamadre muestran un fenotipo diferente al de las células inmunitarias periféricas. Las células residentes en la piamadre también muestran una firma distinta de las de pacientes con otras enfermedades neurológicas [13].

El trabajo de Louveau et al cuestionó los procesos que subyacen al privilegio inmunitario del sistema nervioso central al identificar una red linfática meníngea que drena el líquido cefalorraquídeo y los leucocitos meníngeos [14]. Recientemente, Rustenhoven et al han identificado los senos duros como una interfaz neuroinmune, donde las células T vigilantes, procedentes del sistema inmune periférico, examinan los antígenos derivados del cerebro que se acumulan en el líquido cefalorraquídeo para garantizar la vigilancia inmunitaria [15]. El reconocimiento antigénico de los linfocitos T en esta localización promueve fenotipos residentes y funciones efectoras dentro de las meninges duros. Los macrófagos perivasculares y leptomeníngeos también destacan como protagonistas en la singularidad de la inmunología del sistema nervioso central. Por su

parte, Drieu et al muestran que, durante la noche, el espacio perivascular se incrementa y mejora el lavado de los residuos cerebrales. Sin embargo, la reducción (genética o farmacológica) de los macrófagos del espacio perivascular va a reducir el flujo de líquido cefalorraquídeo, aunque se aumente el espacio perivascular (datos no publicados).

Otra línea de investigación ha ido dirigida a examinar qué factores de transcripción podrían impulsar el programa 'efector' de las células T y asociarse con características citotóxicas y de reclutamiento cerebral de células T patógenas. En muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral de pacientes con EM se ha observado que la expresión de RUNX3 y EOMES define subconjuntos de células T CD4⁺ y CD8⁺ con un perfil citotóxico que probablemente contribuye a su reclutamiento preferente en el sistema nervioso central [16]. Las células Th17.1 constituyen el subconjunto de células T CD4⁺ con mayor expresión de RUNX3 y EOMES y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica en un modelo *in vitro* [16].

Cuando se analiza el perfil transcriptómico de las células T de memoria residentes CD8⁺ y CD4⁺ en tejido cerebral con y sin EM, se identifica un fenotipo celular T de memoria residente que expresa las proteínas SPP1 (osteopontina) y MS4A1 (CD20), que se muestra en lesiones de EM [17]. Sorprendentemente, estas células T de memoria residentes lesionales producen menos citocinas proinflamatorias tras la activación que en la sustancia blanca de apariencia normal. Es decir, aunque las células T asociadas a lesiones se parecen a las del tejido cerebral de apariencia normal, su funcionalidad podría diferir entre el parénquima y los espacios perivasculares [17]. En otra línea, la inmunofenotipificación por citometría de masas en sangre de individuos sanos y pacientes con EM remitente-recurrente en el diagnóstico ha demostrado una elevada frecuencia de una subclase de monocito (MyX) en el 22% de los pacientes analizados que se asoció a una enfermedad más activa y a una peor evolución de la discapacidad a los dos años, lo que sugiere un papel de esta población de células inmunitarias en la evolución de la EM remitente-recurrente [18].

Patología en la esclerosis múltiple

Reacción inflamatoria en el sistema nervioso central y posibles desencadenantes

Huitinga [19] muestra datos propios, y en lesiones de EM observa una menor compactación de la mie-

lina, un aumento del número de mitocondrias en la sustancia blanca de apariencia normal y una desorganización de los nodos de Ranvier, coincidiendo con una activación de microglía en la sustancia blanca de apariencia normal. Los nódulos de microglía estaban presentes en lesiones activas, en lesiones reactivas y en lesiones mixtas, pero no en lesiones inactivas ni remielinizadas. La alteración de la compactación de la mielina y la desorganización de los nodos de Ranvier puede conducir a un aumento de la demanda energética, con mayor número de mitocondrias y producción de radicales libres que causan la peroxidación de la mielina, y finalmente una hiperactivación de la microglía que fagocita los lípidos oxidados, causando la desmielinización.

Origen de la neurodegeneración

En estadios iniciales, el daño axonal focal puede ser reversible, y, cuando se originan los bulbos, puede haber un retorno y no necesariamente una degradación [20]. La propia inflamación y la expresión de proteína precursora de amiloide que se correlaciona con el número de macrófagos y linfocitos T CD8 en las lesiones agudas podrían explicar el daño axonal, pero también la desmielinización axonal crónica con la consecuente pérdida de factores tróficos y la exposición de la vaina de mielina a mediadores inflamatorios, especies reactivas de oxígeno, redistribución de iones y demanda energética. Completarían este círculo vicioso un acúmulo mitocondrial en el axón desmielinizado, el daño oxidativo con delecciones en el ADN mitocondrial y la alteración de los complejos de la cadena respiratoria.

Otro posible mecanismo de daño axonal sería la desmielinización cortical que se observa en formas primariamente progresivas y en formas incipientes en brotes, y que es independiente de las lesiones focales de sustancia blanca. La inflamación meníngea, consecuencia del componente inflamatorio que los folículos linfoides meníngeos provocan en el espacio subaracnoideo, se relaciona con la patología de las lesiones de la corteza cerebral. En este sentido, la forma secundariamente progresiva presenta folículos linfoides meníngeos que se relacionan con una menor densidad neuronal y un menor tiempo hasta la silla de ruedas o el fallecimiento. Contrariamente, las formas de EM que no presentan estos folículos meníngeos tienen mayor densidad neuronal y muestran un mayor tiempo hasta que el paciente necesita la silla de ruedas o llega al fallecimiento.

Figura 1. Diferencias y similitudes entre la patología de la MOGAD y la EM. EM: esclerosis múltiple; MOGAD: enfermedad del anticuerpo MOG; OG: oligodendrocitos; OPC: precursores de oligodendrocitos; SLE: *slowly expanding lesions*; SVC: signo de la vena central.

MOGAD	EM
• Predominio de células T CD4⁺ • Lesiones inflamatorias alrededor de múltiples pequeñas vénulas • Nuevas lesiones activas confluyentes • Preservación de OG y OPCs con eficiente remielinización • Inflamación • Desmielinización focal	• Predominio de células T CD8⁺ • Lesiones inflamatorias alrededor de venas de mayor tamaño (SVC) • Lesiones crónicas activas (SLEs) • Ausencia de remielinización en SLEs • Inflamación • Desmielinización focal

Diferencias y similitudes entre esclerosis múltiple y patología de la enfermedad del anticuerpo MOG

También se abordaron las diferencias y similitudes entre la EM y la patología de la enfermedad del anticuerpo MOG (MOGAD) [21] (Fig. 1). Se destacó que el modelo de encefalitis autoinmune experimental es un modelo de MOGAD y no de EM, por el predominio de CD4, y se cuestiona si el modelo animal actual es suficientemente válido para la EM y sobre todo para la EM progresiva. Se abre la puerta a la investigación futura de terapias anti-CD4 en la MOGAD [21].

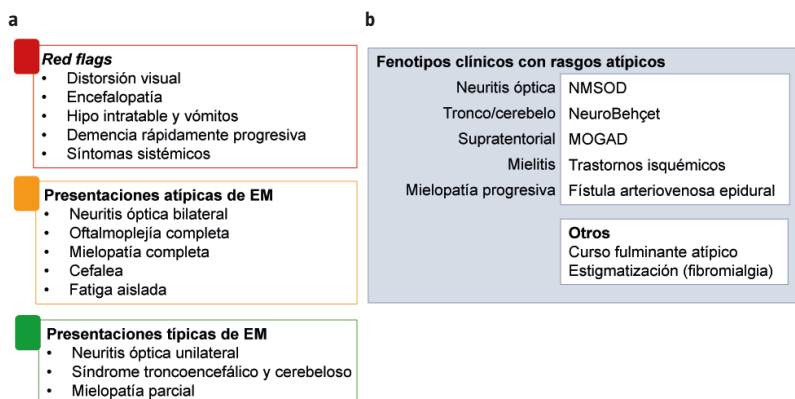
Tecnologías y enfoques novedosos para entender los trastornos cerebrales crónicos inflamatorios y desmielinizantes

Como aporte de la *bigdata* a la biomedicina destaca *Scalable Precision Medicine Open Knowledge Environment* (SPOKE) como una enorme red de conocimiento que abarca más de 40 bases de datos de múltiples disciplinas e integra información anatómica, genética, molecular y clínica, y la representa en forma de red con nodos y conexiones [22]. La aplicación de SPOKE en las historias clínicas electrónicas de pacientes entre 2011 y 2017 detectó signos previos al desarrollo de la EM con una precisión del 83%. También se comprobó que los nodos más significativos en la EM eran la función neurofisiológica, líquido cefalorraquídeo y el comportamiento muscular, mientras que los nodos en pa-

Neurol 2023; 77: 19-30. doi: 10.33588/rn.7701.2023167.

© 2023 Revista de Neurología

Figura 2. a) Sistema de ‘bandera’ para el diagnóstico de EM; b) Fenotipos clínicos con rasgos atípicos. EM: esclerosis múltiple; MOGAD: enfermedad del anticuerpo MOG; NMSOD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica,



cientes sin EM estaban relacionados con la actividad inmunomoduladora Th2. En la práctica clínica, SPOKE podría convertirse en una herramienta de ayuda en la toma de decisiones [23].

Nuevos enfoques basados en modelización de ecuaciones estructurales y redes de covarianza estructural han permitido identificar asociaciones predictivas entre volúmenes subcorticales de atrofia en el caudado, el putamen y el pálido, y la fatiga en pacientes con EM temprana y no tratada [24]. Además, la colocación de estas estructuras subcorticales con nodos de red sugiere un papel temprano de estas regiones cerebrales en la evolución de la fatiga [24]. En otra línea, la regresión de vectores de soporte, una rama del aprendizaje automático no supervisado, ha demostrado que la combinación de los niveles séricos de neurofilamentos de cadena ligera, el volumen de la lesión y el volumen de la sustancia gris por resonancia magnética aumenta la precisión en la predicción del rendimiento en el *Symbol Digit Modalities Test*, superando la capacidad predictiva de cada biomarcador de forma aislada. Son hallazgos que ponen de manifiesto la utilidad clínica de los biomarcadores intermodales en pacientes con EM susceptibles de desarrollar deterioro cognitivo [25].

El estudio del inmunofenotipo por citometría de flujo de alta resolución en gemelos monocigóticos discordantes en la EM y el análisis estadístico de reducción de la dimensionalidad han manifestado que la huella inmunológica es muy similar entre gemelos afectados y no afectados en la EM. El hecho de ser gemelos contribuye al 56% de la variación

inmunitaria, y la EM, sólo al 1-2%. Este enfoque ha podido identificar ciertos rasgos inmunológicos de enfermedad temprana, particularmente en las células T CD4⁺ efectoras [26]. Mediante secuenciación de ADN de alto rendimiento se ha analizado el repertorio de receptores de células T específicos del virus de Epstein-Barr en sangre periférica de pacientes con EM, controles sanos y parejas de gemelos monocigóticos discordantes para EM. Se detectaron más secuencias de cadenas β restringidas al complejo mayor de histocompatibilidad I en pacientes con EM. Las diferencias genéticas o de crianza se excluyeron mediante validación en parejas de gemelos monocigóticos con un estado de virus de Epstein-Barr seropositivo coincidente [27].

Diagnóstico de la esclerosis múltiple

En cuanto al diagnóstico de la EM, se presentan pocas novedades. Es obligatoria la demostración de diseminación en espacio y en tiempo, y la exclusión de todos los diagnósticos diferenciales relevantes, pero lo más importante es que la presentación clínica sea coherente con inflamación en el sistema nervioso central, y el mejor indicador es el líquido cefalorraquídeo. Se destaca la alta sensibilidad y especificidad de las bandas oligoclonales, y el papel incuestionable de la resonancia magnética. Se incide en la importancia de realizar las pruebas paraclínicas complementarias a la evaluación clínica que se necesiten, dadas las muchas posibilidades de error en el diagnóstico a pesar de la experiencia [28].

El sistema de ‘bandera’ es muy útil y directo para el correcto diagnóstico de los trastornos atípicos clínicos [29] (Fig. 2a), cuyos principios básicos se actualizan en la próxima publicación del Consorcio Internacional de Diagnóstico Diferencial de la EM. En casos de bandera roja (*red flags*) no deben aplicarse los criterios de McDonald; en los de amarilla (presentaciones atípicas de EM), con mucha cautela; y la bandera verde es el cuadro típico. Se presentaron casos de formas de EM típica con algunas características atípicas (Fig. 2b), y de nuevo se incide en la importancia de las pruebas complementarias.

La identificación temprana de la forma secundariamente progresiva se sitúa en el foco de la atención por la mejoría en el pronóstico funcional de los pacientes de una pronta intervención y por la mayor oferta de tratamiento actual [30]. Se reflexiona sobre el concepto fenotípico tal y como se entiende ahora, ya que la progresión puede empezar desde el inicio y quizás es el momento de una reclasificación basada en los mecanismos biológicos de la enferme-

dad [30]. Al margen de la definición de Lorscheider et al [31], se recuerda la importancia de administrar pruebas de funcionalidad, como el *Multiple Sclerosis Functional Composite* y el *Symbol Digit Modalities Test* para mejorar la sensibilidad en la detección de la progresión. Recientemente se ha publicado un algoritmo 'sintomático' para evaluar fases de transición diagnóstica poco claras, y que guía en el seguimiento estrecho y la reevaluación frecuente con la ayuda de estas herramientas [32].

El debate quedó abierto sobre la nueva terminología 'progresión de la discapacidad independiente de la actividad del brote' (PIRA) y si puede interpretarse como progresión inicial. Para algunos, el concepto PIRA es el que mejor refleja la progresión silente, aunque, al ser un concepto fundamentalmente de ensayos clínicos, para poder identificar al paciente en riesgo aún es necesario descifrar los mecanismos subyacentes, entender cómo visualizarlo en imagen, cómo identificarlo con biomarcadores y cómo responde a los tratamientos. Las herramientas digitales podrían ayudar, aunque en un contexto rutinario siguen siendo difíciles de aplicar.

Como novedad, destaca el papel de los niveles séricos de los neurofilamentos de cadena ligera en el síndrome clínicamente aislado para predecir el diagnóstico temprano de EM y la discapacidad. Son los resultados del trabajo presentado por Arrambide [33], realizado en una selección de casos de síndrome clínicamente aislado de la cohorte abierta desde 1995 con al menos una lesión en resonancia magnética y medidas duplicadas de neurofilamentos de cadena ligera realizadas con SIMOA. La puntuación Z para predecir la EM secundariamente progresiva y la PIRA (McDonald, 2017) en el momento del síndrome clínicamente aislado varió según el resultado; es decir, mientras que aumentan la especificidad en pacientes que no cumplen criterios de McDonald de 2017 en el inicio del estudio, su valor pronóstico de la discapacidad disminuye cuando se introducen los hallazgos de resonancia magnética.

Nuevos biomarcadores en líquidos corporales

El análisis de más de 1.000 muestras de líquido cefalorraquídeo mediante tecnología basada en aptámeros ha mostrado que las vías relacionadas con la inflamación y la fibrosis aumentan en muestras longitudinales de pacientes con EM no tratada [34] (procedentes de los brazos de placebo de ensayos clínicos de EM progresiva). Parece que en distintos pacientes se activan diferentes y a menudo múltiples vías biológicas (inmunidad innata, adaptativa e

infecciones virales) relacionadas con la gravedad de la EM y vías de neurorreparación inhibidas en las formas graves; sin embargo, los fenotipos clínicos de la EM no predicen los mecanismos de la enfermedad [34].

En la paradójica búsqueda de marcadores en suero para una enfermedad de predominio del sistema nervioso central, se encuentra una oportunidad con el estudio de modelos de tratamiento. En dos series de pacientes con EM remitente-recurrente tratados con natalizumab con y sin progresión no se observaron diferencias en los niveles séricos de neurofilamentos de cadena ligera [35], pero sí de contactina 1, que fueron más bajos en los pacientes con progresión [36]. En otra cohorte con natalizumab tampoco se observaron diferencias en los niveles de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), pero sí una relación de GFAP con lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética basal y una mayor atrofia cerebral [37]. La aplicación de la tecnología proteómica Proximity Extension Assay de Olink en este mismo modelo de tratamiento identificó proteínas sobre- e infraexpresadas (interleucina-15, CR2, CHIT1, MOG) en pacientes con y sin progresión, y en los que tenían más atrofia [36].

Los biomarcadores candidatos para formas progresivas son la SERPINA 3 [38], las citinasas 3-like 1 y 2 (CHI3L1, CHI3L2) [39-42], y los neurofilamentos de cadena ligera [43] (Fig. 3). De nuevo, se resalta la importancia de combinar biomarcadores para mejorar la discriminación, poniendo como ejemplo el Glia score que combina GFAP, CHI3L1 y neurofilamentos de cadena ligera [44].

Neuroimagen y aplicación clínica

Se presentaron las guías 2021 del Consenso Internacional (MAGNIMS, CMSC y NAIMS) sobre el uso de la resonancia magnética en la EM [45] y concluyeron varios mensajes clave (Fig. 4). Mejorar el cumplimiento de estas guías con respecto al pasado es responsabilidad de los neurólogos a través de su promoción y difusión local [46].

Las lesiones con anillo paramagnético pueden tener utilidad pronóstica en los síndromes radiológicos aislados. Un estudio en 36 pacientes con síndrome radiológico aislado, de los que el 25% desarrolló EM en 5 años, muestra que el número basal de lesiones con anillo paramagnético era mayor con respecto a los pacientes que no convirtieron, y esta medida basal era la única que estadísticamente aumentaba el riesgo de EM [47]. En la imagen para

Figura 3. Biomarcadores emergentes para las formas progresivas en EM. EAE: encefalitis autoinmune experimental; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; LCR: líquido cefalorraquídeo; SCA: síndrome clínicamente aislado.

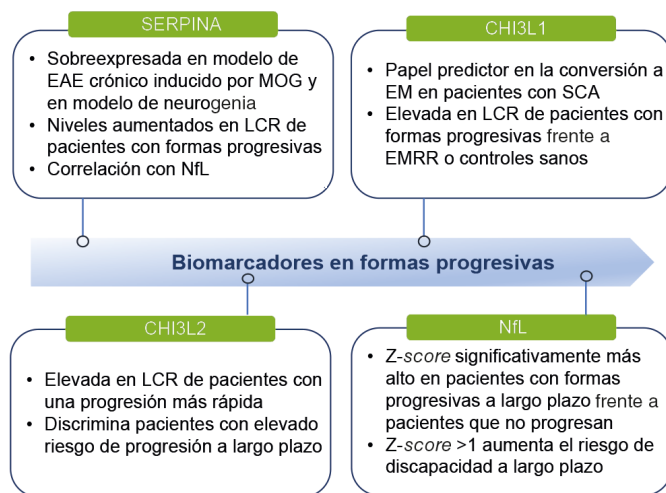
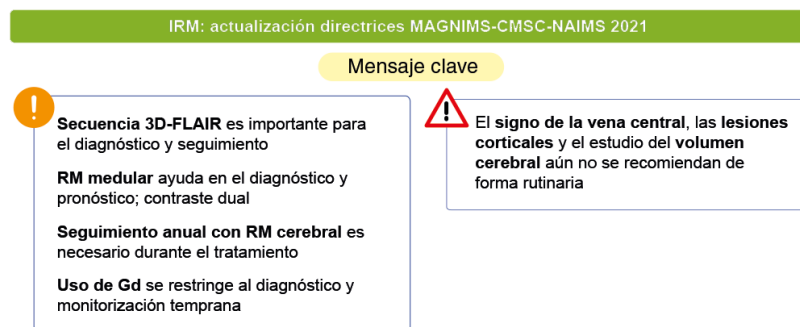


Figura 4. Mensajes clave del protocolo internacional MAGNIMS-CMSC-NAIMS 2021. Gd: gadolinio; RM: resonancia magnética.



de una manera homogénea o únicamente en la periferia. Estas lesiones activas con tomografía por emisión de positrones eran más frecuentes en pacientes con atrofia cortical patológica a dos años y se correlacionaron con una mayor discapacidad a los dos años [51].

El análisis combinado de las lesiones corticales y el signo de la vena central se presenta como estrategia de alto rendimiento para diferenciar la EM de sus imitadores. En una cohorte de más de 1.000 pacientes con EM, síndrome clínicamente aislado, acuoprina 4+ y trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (AQP4+NOMSD), AQP-NOMSD, vasculopatías inflamatorias, enfermedad de Fabry, enfermedad cerebrovascular y migraña, el porcentaje de pacientes con lesiones corticales y signo de la vena central era muy superior en la EM y el síndrome clínicamente aislado en comparación con el resto de las condiciones, aunque no era un signo patognomónico. El análisis combinado incrementó la curva ROC, proporcionando una sensibilidad y especificidad en torno al 90% para distinguir la EM de otras patologías [52].

Las características de las lesiones pseudotumorales a nivel cerebral pueden ayudar a diferenciar entre la MOGAD y otras patologías. El mejor signo radiológico diferenciador entre la MOGAD y AQP4+NOMSD parece ser una mayor restricción en la difusión en los casos de AQP4+NOMSD. En la EM, estas lesiones tienden a ser quísticas, de localización preferentemente periventricular, con imagen Balò-like, anillo hipodenso, mayor restricción del coeficiente de difusión aparente y captación en anillo. Sin embargo, en los controles radiológicos durante el seguimiento, un alto porcentaje de pacientes con MOGAD muestra una desaparición de las lesiones, a diferencia de la EM y AQP4+ [53].

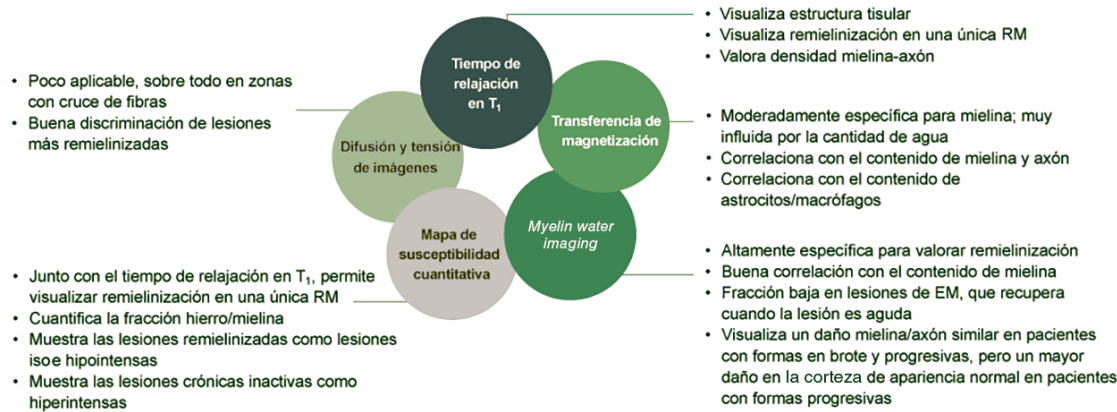
Nuevas formas de imagen de la patología de esclerosis múltiple

medir la PIRA, además de este hecho, destaca la asociación de las lesiones con anillo paramagnético con fenotipos progresivos [48,49] y su correlación con resultados de tomografía de coherencia óptica y atrofia cerebral [50].

El uso de una nueva generación de radiotrazador, el 18F-DPA-714 en la tomografía de emisión por positrones en un grupo de 36 pacientes avanzados en la enfermedad y con diferentes fenotipos reveló que el 60% de las lesiones no activas radiológicamente en la resonancia magnética se mostraba activo en la tomografía por emisión de positrones,

De qué manera el perfil espacial de actividad génica puede predecir la evolución de las lesiones poniendo el foco en los bordes de la lesión fue una de las novedades [54]. La agrupación de transcriptomas ha identificado la sobreexpresión de apolipoproteína C1, fosfoproteína secretada 1 y cadena ligera de ferritina, en las lesiones activas e inactivas y un nuevo borde transcripcionalmente distinto en las lesiones activas de sustancia blanca. La secuenciación *in situ* confirmó estas proteínas como marcadores de borde activo. Mediante enfoques computacionales se identificaron las trayectorias de las le-

Figura 5. Técnicas de imagen destacadas para visualizar la remielinización *in vivo*. EM: esclerosis múltiple; RM: resonancia magnética.



siones prediciendo un resultado de remielinización o desmielinización persistente, y un solapamiento en el perfil génico en los núcleos de lesión remielinizada y activa. Basándose en ello, los autores se cuestionan si las firmas genéticas en la lesión activa proporcionan un entorno favorable para la remielinización [54].

La imagen por espectrometría de masas es un enfoque prometedor que elimina las barreras actuales para evaluar la inflamación meníngea y subpial [55]. Su aplicación en las lesiones de EM permite distinguir los macrófagos desmielinizantes de la reserva microglial residente, e identificar los tipos de linfocitos presentes y subconjuntos de células T y B. Según los marcadores empleados, se puede visualizar una remodelación del tejido meníngeo y una diferencia en el límite glial respecto a controles no neurológicos, debido a la activación y el aumento de astrocitos [55].

FIND-seq, un novedoso método de imagen de clasificación celular basado en la expresión de marcadores de ARN o ADN, permite caracterizar los astrocitos patógenos [56]. Un modelo de pez cebra inicial ayudó a identificar la vía SigmaR1-IRE1α-XBP1s como impulsora de la activación de astrocitos patógenos. En muestras de pacientes, se observó un incremento de la expresión de esta vía, especialmente en la corteza y el cerebelo, pero no en la población concreta de astrocitos activados por XBP1. En un modelo de encefalitis autoinmune experimental, FIND-seq detectó una sobreexpresión del marcador Edem1 respecto a los controles. Utilizando el sistema de edición genética CRISPR-Cas9, demostró *in vivo* que la inactivación del receptor

mineralocorticoide NR3C2 es crítica en la agresividad de la encefalitis autoinmune experimental, y que los astrocitos inactivados para NR3C2 mostraban una regulación al alza de las vías proinflamatorias y de XBP1, también en muestras humanas [56].

Remielinización

La imagen *in vivo* de la remielinización en el entorno clínico es posible gracias a estas cinco técnicas destacadas, y se aboga por su utilización para valorar el efecto de los tratamientos (Fig. 5).

Por qué es importante la investigación traslacional en la remielinización está claro. La PIRA se correlaciona con la progresión irreversible de daño axonal y neuronal, y son muchos los trabajos que demuestran que alcanzar la remielinización es la vía para controlar la neurodegeneración. La vía exógena mediante el trasplante de células madre ha dado buenos resultados de seguridad, pero discutibles en cuanto a eficacia [57]. Respecto a la potenciación endógena se destacan: a) vías y señales que favorecen el reclutamiento de los precursores de oligodendrocitos (por ejemplo, semaforina 3F) [58]; b) modificación genética de macrófagos que sabemos que aceleran la remielinización en modelos animales [59]; y c) vías y señales de maduración de oligodendrocitos [60] (por ejemplo, lingo 1, aunque con fracasos en los ensayos de EM [61]; receptor de la histamina 3, con resultados modestos en la EM [62]; y receptor muscarínico, con efectos positivos en la neuritis óptica [63]).

Los enfoques actualmente en investigación y con posibilidades de futuro son la estimulación eléctrica

ca transorbitaria (estudio ONSTIM en la neuritis óptica); los inhibidores de la BTK por su papel activador de la microglía [64]; y potenciar la interacción microglía-neurona en los nodos de Ranvier vía actividad neuronal y flujo de potasio [65]. De hecho, la modulación del flujo de potasio paranodal es neuroprotectora en la desmielinización inflamatoria por encefalitis autoinmune experimental. Dadas estas posibilidades, es momento de reflexionar sobre los fracasos previos en los estudios en fase II y empezar a replantear su diseño.

En todo esto hay que tener en cuenta que el reducido número de oligodendrocitos maduros en los pacientes con un inicio de enfermedad tardío puede subyacer a la dificultad de remielinización y explicar, en parte, la mayor discapacidad [66].

Bibliografía

1. James-Bates RE, Browne E, Schalks R, Jacobs H, Tan L, Parekh P, et al. Lymphotoxin- α expression in the meninges causes lymphoid tissue formation and neurodegeneration. *Brain* 2022; 145: 4287-307.
2. Teo W, Capriarello AV, Morgan ML, Luchicchi A, Schenk GJ, Joseph JT, et al. Nile Red fluorescence spectroscopy reports early physicochemical changes in myelin with high sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118: e2016897118.
3. Maltby V. B cells exhibit marked epigenetic age acceleration in multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
4. Cortese M. Serological response to the Epstein-Barr virus peptides and the risk for MS. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
5. Jons D. Increase in Epstein Barr virus serologies precedes neuroaxonal damage in pre-symptomatic multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
6. Sowa G. Disease-specific autoantibody biomarkers of multiple sclerosis are present years before disease onset. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
7. Gommerman J. B cells and CNS inflammation in an animal model of multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
8. Dornmair K. Novel insights in circulating B and T cells in MS. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
9. Häusser-Kinzel S. Interleukin-10 secreting B cells regulate myeloid phagocytes and microglia, ameliorating chronic central nervous system inflammation. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
10. Kim H. CNS infection wakens a dormant autoimmune B cell response. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
11. Charabati M, Grasmuck C, Ghannam S, Bourbonniere L, Fournier AP, Lecuyer MA, et al. DICAM promotes T(H)17 lymphocyte trafficking across the blood-brain barrier during autoimmune neuroinflammation. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabj0473.
12. Fournier AP, Tastet O, Charabati M, Hoornaert C, Bourbonniere L, Klement W, et al. Single-cell transcriptomics identifies brain endothelium inflammatory networks in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10: e200046.
13. Rébillard RM. Blood-borne immune cells in the central nervous system: high-dimensional single cell characterization of regional heterogeneity in multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands.
14. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523: 337-41.
15. Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, de Lima KA, Dykstra T, Wall M, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell* 2021; 184: 1000-16.e1027.
16. Van Puijfelik F. T cells are poised to invade the CNS through a distinct transcriptional cytotoxic program in MS. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands.
17. Engelenburg J. Osteopontin as brain TRM-cellhallmark relates to compartmentalization and MS-pathology. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
18. Rodriguez S. Mass cytometry blood immunophenotyping of RRMS patients at diagnosis helps in deciphering subtle changes in myeloid compartment associated to disease evolution. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
19. Huitinga I. Inflammatory reaction within the CNS of multiple sclerosis patients: mechanisms and potential triggers. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
20. Merkler D. Tracking the origin of neurodegeneration. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
21. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and MOG antibody associated inflammatory demyelinating disease. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
22. Nelson CA, Butte AJ, Baranzini SE. Integrating biomedical research and electronic health records to create knowledge-based biologically meaningful machine-readable embeddings. *Nat Commun* 2019; 10: 3045.
23. Baranzini S. A primer to use big(ger) data from clinical cohorts and its integration with novel modalities (machine learning continued). In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
24. Fleischer V, Ciolac D, Gonzalez-Escamilla G, Grothe M, Strauss S, Molina-Galindo LS, et al. Subcortical Volumes as early predictors of fatigue in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2022; 91: 192-202.
25. Brummer T, Muthuraman M, Steffen F, Uphaus T, Minch L, Person M, et al. Improved prediction of early cognitive

- impairment in multiple sclerosis combining blood and imaging biomarkers. *Brain Commun* 2022; 4: fcae153.
26. Gerdes LA, Janoschka C, Eveslage M, Mannig B, Wirth T, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 21546-56.
27. Schneider-Hohendorf T, Gerdes LA, Pignolet B, Gittelmann R, Ostkamp P, Rubelt F, et al. Broader Epstein-Barr virus-specific T cell receptor repertoire in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2022; 219: e20220650.
28. Berger T. Typical clinical MS presentations and possible pitfalls in the diagnosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
29. Arrambide G. Atypical clinical syndromes: diagnostic approach to the right diagnosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
30. Oh J. Early identification of secondary progressive MS. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
31. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-405.
32. Lus G, Bassano MA, Brescia-Morra V, Bonavita S, Gallo A, Maimone D, et al. Unmet needs and gaps in the identification of secondary progression in multiple sclerosis: a Southern Italy healthcare professionals' perspective. *Neurol Sci* 2023; 44: 45-58.
33. Arrambide G. Predictive sNfLZ score cut-offs in MS vary depending on the outcome and may help increase diagnostic specificity at the expense of sensitivity in CIS patients not fulfilling McDonald MS at baseline. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
34. Bielekoba B. Emerging CSF biomarkers. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
35. Bridel C, Leurs CE, van Lierop Z, van Kempen ZLE, Dekker I, Twaalfhoven HAM, et al. Serum neurofilament light association with progression in natalizumab-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 97: e1898-905.
36. Van Lierop ZY, Wieske L, Koel-Simmelink MJ, Chatterjee M, Dekker I, Leurs CE, et al. Serum contactin-1 as a biomarker of long-term disease progression in natalizumab-treated multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022; 28: 102-10.
37. Wessels MH. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker of disease-progression in a natalizumab-treated cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
38. Fissolo N, Matute-Blanch C, Osman M, Costa C, Pintea C, Miro B, et al. CSF SERPINA3 levels are elevated in patients with progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e941.
39. Canto E, Reverter F, Morcillo-Suarez C, Matesanz F, Fernandez O, Izquierdo G, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 983-90.
40. Comabella M, Fernandez M, Martin R, Rivera-Vallve S, Borrás E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1082-93.
41. Comabella M, Sastre-Garriga J, Borrás E, Villar LM, Saiz A, Martínez-Yelamos S, et al. CSF Chitinase 3-like 2 is associated with long-term disability progression in patients with progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1082.
42. Hinsinger G, Galeotti N, Nabholz N, Urbach S, Rigau V, Demattei C, et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 1251-61.
43. Comabella M, Sastre-Garriga J, Carbonell-Mirabet P, Fissolo N, Tur C, Malhotra S, et al. Serum neurofilament light chain levels predict long-term disability progression in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; [Online ahead of print].
44. Huss A, Otto M, Senel M, Ludolph AC, Abdelhak A, Tumani H. A score based on NfL and glial markers may differentiate between relapsing-remitting and progressive MS course. *Front Neurol* 2020; 11: 608.
45. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653-70.
46. Li D. Dissemination and implementation strategy. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
47. Reynold-Lim T. Paramagnetic rim lesions predict the development of clinical MS in radiologically isolated syndrome: preliminary results from a prospective cohort study. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
48. Calvi A. Relationship between paramagnetic rim lesions and slowly expanding lesions in people with multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
49. Nistri R. Evaluation of paramagnetic rim lesions as a marker of disability. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
50. Cellerino M. The role of RIM lesions in predicting longitudinal brain and retinal atrophy. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
51. Hamzaoui M. The smoldering component of white matter lesions contributes to disease progression in multiple sclerosis: a longitudinal 18 F-DPA-714 TSPO PET study. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
52. Cagol A. A multicentric investigation of the diagnostic accuracy of cortical lesions and central vein sign in multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
53. Cacciaguerra L. Tumefactive demyelination in MOG antibody-associated disease versus other demyelinating disorders. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
54. Alsema AM. Spatial gene expression profiling predicts multiple sclerosis lesion evolution. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
55. Ramaglia V. Multiplex imaging of MS lesions. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
56. Quintana F. Microglia-astrocyte communication in CNS inflammation. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th

- Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.
57. Ottoboni L, Merlini A, Martino G. Neural stem cell plasticity: advantages in therapy for the injured central nervous system. *Front Cell Dev Biol* 2017; 5: 52.
 58. Tepavcevic V, Kerninon C, Aigrot MS, Meppiel E, Mozafari S, Arnould-Laurent R, et al. Early netrin-1 expression impairs central nervous system remyelination. *Ann Neurol* 2014; 76: 252-68.
 59. Aigrot MS, Barthelemy C, Moyon S, Dufayet-Chaffaud G, Izagirre-Urizar L, Gillet-Legrand B, et al. Genetically modified macrophages accelerate myelin repair. *EMBO Mol Med* 2022; 14: e14759.
 60. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol* 2020; 19: 678-88.
 61. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 189-99.
 62. Chen Y, Zhen W, Guo T, Zhao Y, Liu A, Rubio JP, et al. Histamine Receptor 3 negatively regulates oligodendrocyte differentiation and remyelination. *PLoS One* 2017; 12: e0189380.
 63. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 2481-9.
 64. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, Boschert U, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast* 2020; 5: 123-33.
 65. Lubetzki C, Sol-Foulon N, Desmazieres A. Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 426-39.
 66. Stephan S. Reduced oligodendrocyte populations may underlie less effective remyelination in patients with late-onset multiple sclerosis. In 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 27th Annual RIMS Conference. Amsterdam, the Netherlands, 2022.

15th Post-ECTRIMS Meeting: a review of the latest developments presented at the 2022 ECTRIMS Congress (Part I)

Introduction. On 4 and 5 November 2022, Madrid hosted the 15th edition of the Post-ECTRIMS Meeting, where neurologists specialised in multiple sclerosis (MS) outlined the most relevant novelties presented at the 2022 ECTRIMS Congress, held in Amsterdam from 26 to 28 October.

Aim. To synthesise the content presented at the 15th edition of the Post-ECTRIMS Meeting, in an article broken down into two parts.

Development. In this first part, the initial events involved in the onset of MS, the role played by lymphocytes and the migration of immune system cells into the central nervous system are presented. It describes emerging biomarkers in body fluids and imaging findings that are predictive of disease progression and useful in the differential diagnosis of MS. It also discusses advances in imaging techniques which, together with a better understanding of the agents involved in demyelination and remyelination processes, provide a basis for dealing with remyelination in the clinical setting. Finally, the mechanisms triggering the inflammatory reaction and neurodegeneration involved in MS pathology are reviewed.

Key words. ECTRIMS. Image. Multiple sclerosis. Pathogenesis. Post-ECTRIMS. Remyelination.