

## XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (I)

Óscar Fernández, Yolanda Aladro, Rafael Arroyo, Lluís Brieva, M. Carmen Calles-Hernández, Pedro Carrascal, Manuel Comabella, Lucienne Costa-Frossard, Sara Eichau, Juan A. García-Merino, Ricardo Ginestal, Inés González, Guillermo Izquierdo, M. Luisa Martínez-Ginés, José E. Meca-Lallana, María del Mar Mendibe-Bilbao, Agustín Oterino, José M. Prieto, Jordi Río, Lluís Ramió-Torrentà, Lucía Romero-Pinel, Nieves Téllez, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

**Introducción.** Como cada año, tras la celebración del Congreso ECTRIMS, reconocidos neurólogos españoles expertos en esclerosis múltiple expusieron en la Reunión Post-ECTRIMS las principales novedades en investigación en este ámbito.

**Objetivo.** Sintetizar el contenido presentado en la XII edición de la Reunión Post-ECTRIMS, que tuvo lugar en septiembre de 2019 en Sevilla y que se presenta en dos partes.

**Desarrollo.** Esta primera parte aborda los últimos estudios sobre el déficit de vitamina D y las discrepancias existentes acerca de su tratamiento. Los avances en epigenética realizados permiten presentar esta aproximación como un posible biomarcador de la esclerosis múltiple. Se explica el creciente protagonismo de las técnicas de imagen para detectar la atrofia y otros fenómenos que acontecen durante la enfermedad, como los cambios en la concentración de hierro o los procesos de remielinización, que nos permiten ganar comprensión sobre los mecanismos de la patología cortical, y sobre la dimensionalidad de la neurodegeneración durante su evolución. Se discuten los hallazgos relacionados con los mecanismos inmunológicos y los avances realizados en las potenciales terapias específicas del antígeno. Se presentan los últimos estudios sobre la evaluación del deterioro cognitivo y su rehabilitación, que cobran cada vez más importancia por la alta prevalencia de estas alteraciones y por la ausencia de su evaluación sistemática en la práctica clínica. Por último, se exponen las necesidades sociosanitarias no cubiertas de los pacientes de esclerosis múltiple en nuestro país, poniendo el acento en los déficits actuales del sistema de protección social.

**Palabras clave.** Biomarcadores. Cognición. ECTRIMS. Esclerosis múltiple. Patofisiología. Post-ECTRIMS. Remyelinización.

### Introducción

Los días 27 y 28 de septiembre de 2019 se celebró la XII edición de la Reunión Anual Post-ECTRIMS en Sevilla. En ella, un grupo de neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) presentó las novedades más destacadas del congreso Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), el mayor congreso europeo dedicado al conocimiento de la EM, celebrado en 2019 en Estocolmo los días 11, 12 y 13 de septiembre.

La relevancia de la Reunión Post-ECTRIMS es tria principalmente en dos aspectos. Por una parte, facilita el acceso de manera sintetizada a los principales resultados de las más de 1.500 presentaciones (entre comunicaciones orales y pósteres) del ECTRIMS. Por otra, sirve como foro de encuentro de expertos en esclerosis múltiple (EM) en España, y sienta las bases a su vez para la elaboración del presente artículo, que se presenta en dos partes. En esta primera parte se sintetizan las novedades rela-

cionadas con la patología de la enfermedad y con las distintas formas de medirse, desde los biomarcadores de imagen hasta la evaluación neuropsicológica, incluyendo también la percepción que el propio paciente tiene de su enfermedad.

### Factores de riesgo de la esclerosis múltiple: déficit de vitamina D

La EM es una enfermedad compleja, cuya etiología sigue siendo desconocida. Existen varios factores ambientales que, en combinación con los factores genéticos, aumentan el riesgo de padecer la enfermedad. Los factores de riesgo ambientales más reconocidos son la infección por el virus de Epstein-Barr, la exposición al tabaco, la obesidad durante la adolescencia, la falta de exposición solar y los niveles bajos de vitamina D [1,2].

La relación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero y el riesgo de EM o de actividad de

Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández). Hospital Universitario de Getafe; Getafe, Madrid (Y. Aladro). Hospital Universitario Quirónsalud; Madrid (R. Arroyo). Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Lleida (L. Brieva). Hospital Universitario Son Espases; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Esclerosis Múltiple España; Madrid (P. Carrascal). Cemcat-Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (M. Comabella, J. Río). Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid (L. Costa-Frossard). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (S. Eichau). Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; Madrid (R. Ginestal). Hospital Álvaro Cunqueiro; Vigo, Pontevedra (I. González). Unidad de Esclerosis Múltiple; Hospital Vithas-NISA; Castilleja de la Cuesta, Sevilla (G. Izquierdo). Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid (M.L. Martínez-Ginés). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital General Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Santander (A. Oterino). Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital Universitari Dr. Josep Trueta/Hospital Santa Caterina Girona-Salt; IDIBGI; Universitat de Girona; Girona (Ll. Ramió-Torrentà). Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Valladolid (N. Téllez). Hospital Universitario de Cruces; Bilbao, España (M.M. Mendibe-Bilbao, A. Rodríguez-Antigüedad).

#### Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Regional de Málaga. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

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

**Financiación:**  
Teva ha facilitado la financiación y la logística para la realización de este artículo, pero no ha participado en la concepción, la escritura ni las decisiones tomadas.

**Conflictos de interés:**  
O.F. ha recibido honorarios por asesoría en juntas asesoras y como presidente o conferenciante en reuniones, y también ha participado o participa actualmente en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Actelion Pharmaceuticals, Allergan, Almirall, Biogen, Bayer, Merck-Serono, Novartis y Teva Neuroscience. R.G. ha recibido honorarios por asesoría médica y redacción de trabajos científicos, así como soporte económico para acudir a reuniones científicas de Teva, Roche y Novartis. M.L.M.G. ha recibido una compensación por los servicios de consultoría y honorarios de Merck-Serono, Biogen, Novartis, Sanofi-Genzyme, Almirall, Roche y Teva. L.R.T. ha recibido una compensación por los servicios de consultoría y honorarios de Biogen, Novartis, Bayer, Merck-Serono, Sanofi, Teva, Almirall y Mylan. El resto de autores declara no tener conflicto de intereses.

**Agradecimientos:**  
A Laura Prieto del Val, de Dynamic Science, por la asistencia técnica en la redacción de este artículo.

**Nota:**  
Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración de esta revisión.

**Aceptado tras revisión externa:**  
24.03.20.

**Cómo citar este artículo:**  
Fernández O, Aladro Y, Arroyo R, Brieve L, Calles-Hernández MC, Carrascal P, et al. XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (I). Rev Neurol 2020; 70: 379-90. doi: 10.33588/rn.7010.2020121.

*English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)*

© 2020 Revista de Neurología

la enfermedad es inversa [3-6]. En los ensayos clínicos en fase 3 BENEFIT [4], BEYOND [5] y FREE-DOMS [6] en pacientes tratados con interferón  $\beta$ -1b [4,5] o fingolimod [6], se observó que los niveles altos de vitamina D se asociaban con mejoras en los parámetros de resonancia magnética (RM). Sin embargo, tanto estos ensayos clínicos como los estudios observacionales presentan una serie de limitaciones que dificultan el establecimiento de recomendaciones consensuadas sobre el tratamiento complementario con vitamina D. En el caso de los estudios observacionales, la relación de causalidad entre niveles de vitamina D y progresión de la EM podría ser inversa (por ejemplo, los pacientes con EM más grave podrían tener menor exposición solar, y por ello sintetizar menos la vitamina D), y existen además variaciones interindividuales en los niveles de vitamina D a lo largo de tiempo. Los ensayos clínicos, por su parte, tienen un tamaño muestral reducido, una corta duración, incluyen mayoritariamente a pacientes caucásicos y excluyen a los que tienen déficits de vitamina D.

Considerando la evidencia disponible, algunos expertos concluyen que el riesgo/beneficio de dosis moderadas de suplementos de vitamina D es favorable y debería ser parte del tratamiento de la mayoría de pacientes con EM [7]. Otros consideran que los datos sobre el impacto de la suplementación con vitamina D son insuficientes y, por ello, ésta no debería considerarse como práctica estándar [8]. Si se decide tratar con complementos de vitamina D, se sugiere que esta decisión se tome teniendo en cuenta las características individuales del paciente y el beneficio/riesgo en los pacientes con riesgo de exceso de vitamina D. De manera específica, se recomienda administrar dosis entre 2.000 y 5.000 UI/día, y mantener los niveles de vitamina D entre 40 y 60 ng/mol, reevaluados cada tres meses [9].

## Epigenética: implicaciones para la patogénesis y el tratamiento de la enfermedad

La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Los factores ambientales pueden promover cambios epigenéticos que determinarán qué genes se van a activar o inactivar.

Uno de los principales eventos epigenéticos es la metilación del ADN, cuya evaluación ofrece una oportunidad única para examinar *in situ* la patología neural que subyace a la EM. Un estudio realizado en cerebros *post mortem* vio que en los pacientes con EM, en comparación con los controles, había

cambios en la metilación del ADN asociados a una reducción de la actividad CREB (*cAMP response element-binding*) en las neuronas de la sustancia blanca [10]. La relevancia de estos hallazgos reside en que es precisamente la actividad CREB el mecanismo que subyace de manera más predominante a la plasticidad sináptica y a la guía axonal.

A través del estudio de la metilación del ADN en muestras de sangre, se han clasificado distintos agrupamientos de metilación entre sujetos sanos y pacientes con EM, y entre los diferentes cursos evolutivos de EM. Mientras que las diferencias entre pacientes con EM y controles aparecieron en las vías de señalización de linfocitos, y en la activación y la migración de las células T, cuando se comparó al grupo con EM remitente recurrente con el grupo con EM secundariamente progresiva, se vio que los pacientes con EM secundariamente progresiva muestran más cambios implicados en el metabolismo y funciones de las células mieloides, y en genes y vías relacionadas con procesos neuronales/neurodegenerativos [11]. La detección de glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) desmetilada en suero de pacientes con EM indica que los patrones de metilación en la sangre podrían utilizarse para detectar pérdida celular en procesos autoinmunes como la EM, y como biomarcadores pronósticos de la actividad de la enfermedad

Se ha desarrollado un algoritmo que, introduciendo datos de metiloma, permite calcular la edad epigenética de un tejido. Este 'reloj epigenético' ha demostrado predecir de manera bastante precisa la edad cronológica. En algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, predice una edad mayor a la edad cronológica, lo que se conoce como aceleración de la edad epigenética. En el caso de la EM, los datos provenientes de una investigación con tres cohortes de pacientes distintas indicaron que no había una aceleración de la edad epigenética. Aunque una de las cohortes mostró una correlación entre dicha aceleración y la esca-la expandida del estado de discapacidad), la correlación no se evidenció en las otras dos cohortes [12].

## Remielinización

### Qué células, qué regiones y en qué pacientes

Existen evidencias de que la mielina destruida por el sistema inmune en la EM es capaz de regenerarse y de recuperar su función neurológica [13]. Utilizando modelos murinos de enfermedades desmielinizantes, se ha visto que la mielina se regenera con-

cretamente por oligodendrocitos nuevos y no por oligodendrocitos maduros [14]. Sin embargo, la diferencia en la dinámica de generación de oligodendrocitos entre roedores y humanos pone en duda la extrapolación a la EM. Según un estudio realizado en tejido *post mortem* de pacientes con EM, la dinámica de los oligodendrocitos en humanos sería muy distinta de la de los modelos murinos [15]. Los autores observaron que los oligodendrocitos en las placas sombra (las cuales se cree que representan áreas remielinizadas) eran maduros, por lo que, al contrario de lo que ocurría en modelos animales, la remielinización se llevaría a cabo por oligodendrocitos preexistentes y no por los nuevos.

Parece que hay distintos subtipos de oligodendrocitos maduros en el ser humano, y que esta heterogeneidad podría estar alterada en la EM [16]. Los pacientes con EM tienen una baja representación en algunas subpoblaciones de oligodendrocitos, mientras que presentan una mayor prevalencia de otros. Esto podría señalar diferentes estados funcionales de los oligodendrocitos maduros en las lesiones de la EM.

La capacidad de reparación de los oligodendrocitos en las distintas regiones del cerebro, además, no es la misma. Utilizando tomografía por emisión de positrones con  $^{11}\text{C}$ -PiB y RM de 3 T se ha visto que la capacidad remielinizante depende de la cercanía a las zonas periventriculares. En las zonas periventriculares esta capacidad es baja, y aumenta en las lesiones en la sustancia blanca a medida que se alejan de los ventrículos. También observaron que los pacientes con elevados índices de remielinización de zonas periventriculares tenían una mayor preservación de la sustancia gris, lo que sugiere una estrecha relación entre la reparación de la mielina y la neuroprotección [17]. Es posible que existan factores comunes en el líquido cefalorraquídeo que bloquean la remielinización y a la vez generan daño cortical, o que la remielinización precoz en regiones periventriculares proteja de degeneración axonal y walleriana y ayude a preservar la sustancia gris.

En cuanto al perfil del paciente que presenta remielinización, se ha visto que la generación de oligodendrocitos nuevos aumenta considerablemente en la sustancia blanca de apariencia normal sólo en pacientes con EM agresiva [15]. Estos datos van en línea con lo observado *in vivo* en otro estudio con RM de 7 T, donde la remielinización ocurría selectivamente en uno de cada siete pacientes [18]. Por tanto, parece que hay un potencial inherente para generar oligodendrocitos, pero que éste no se presenta en todos los pacientes.

## Mecanismos de remielinización y dianas terapéuticas

Uno de los mecanismos postulados durante la remielinización es la interacción entre los nodos de Ranvier y la microglía. Esta propuesta se basa en tres observaciones:

- La interacción es estable y predomina en fases de remielinización.
- Existe un mayor número de interacciones en pacientes con EM que en controles.
- El fenotipo de la microglía que interacciona con el nodo de Ranvier predominantemente es el reparador por encima del proinflamatorio [19].

Gracias a los avances en la comprensión de los mecanismos que subyacen a la remielinización, varias opciones terapéuticas destinadas a promover la regeneración de la mielina y con potencial para prevenir la neurodegeneración [20] han emergido en los últimos años [21]. Estos tratamientos podrían administrarse en monoterapia o en combinación con terapias antiinflamatorias [22]. En la tabla se muestran algunos de los ensayos clínicos con tratamientos remielinizantes más relevantes. Como se puede ver, existe una gran variedad en la evaluación del criterio de valoración o *endpoint* primario entre los distintos estudios. Mientras que algunos optan por evaluar la eficacia mediante pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados [23], otros la evalúan a través de pruebas clínicas, como la escala expandida del estado de discapacidad, y otras pruebas físicas y cognitivas [24]. Esta variabilidad pone de manifiesto la necesidad de definir las variables de evaluación de la remielinización en los ensayos clínicos de manera más homogénea y adecuada, con el fin de asegurar que las medidas que se utilizan sean lo suficientemente sensibles como para encontrar lo que se está buscando [25]. Uno de los marcadores celulares postulados para evaluar la remielinización activa son los oligodendrocitos positivos a BCAS1 (*breast carcinoma amplified sequence 1*), ya que se han encontrado en una proporción de lesiones crónicas de la sustancia blanca en pacientes con EM, incluso en los que tienen enfermedad avanzada [26].

## Inmunopatología y perspectivas terapéuticas

### Mecanismos inmunológicos

La respuesta inflamatoria aguda desencadenada para protegerse de un agente extraño requiere una resolución eficiente que evite la inflamación crónica.

**Tabla.** Estudios clínicos con tratamientos remielinizantes en la esclerosis múltiple.

	Tratamiento	Fase	Mecanismo de acción	Variable de evaluación ( <i>endpoint</i> ) primaria	Resultados
MS-003 [79]	Liotironina	Ib	Regulación de la diferenciación y maduración de los oligodendrocitos a través de la triyodotironina (T3)	Tasa de efectos adversos a las 24 semanas	Bien tolerado, sin efectos adversos graves relacionados con el tratamiento ni evidencia de activación de la enfermedad o deterioro clínico
MS-SPI [80]	Biotina/MD1003	III	Activación del ciclo de Krebs para incrementar la producción de energía en axones desmielinizados y aumento de la producción de mielina en oligodendrocitos maduros	Reversión de la discapacidad a los 9 meses, confirmada a los 12 meses, definida como decremento en la EDSS $\geq 1$ punto ( $\geq 0,5$ para EDSS 6-7) o incremento $\geq 20\%$ en el T25FW	El 12,6% de los pacientes revirtió la discapacidad, en comparación con ninguno en el grupo no tratado
ReBUILD [23]	Clemastina	II	Induce la diferenciación de OPC e incrementa la remielinización	Cambios en la latencia de P100 en todo el campo de potenciales evocados visuales	Se alcanzó el <i>endpoint</i> primario. Reducción significativa de la latencia de 1,7 ms por ojo
SYNERGY[81]	Opicinumab	II	Induce la diferenciación de OPC y la remielinización	Mejoría en la discapacidad confirmada a las 72 semanas, evaluado con la EDSS, el T25FW, el 9HPT y el PASAT de 3 s	No se alcanzó el <i>endpoint</i> primario. La mejora de la discapacidad se observó en el 49% del grupo placebo, el 47% del grupo de opicinumab 3 mg/kg, el 63% del grupo de opicinumab 10 mg/kg, el 65% del grupo de opicinumab 30 mg/kg y el 40% del grupo de opicinumab 100 mg/kg
AFINITY [82]	Opicinumab	II	Induce la diferenciación de OPC y la remielinización	Mejoría o empeoramiento en la discapacidad, evaluado con la EDSS, el T25FW y el 9HPT	A la espera de resultados

9HPT: 9-Hole Peg Test; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); OPC: células precursoras de oligodendrocitos (*oligodendrocyte progenitor cells*); PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Task*; T25FW: *Timed 25-Foot Walk*.

Este proceso de resolución parece estar orquestado por mediadores lipídicos especializados proresolución sintetizados por los ácidos grasos omega-3. Hasta la fecha, el conocimiento sobre este proceso de resolución y su relación con la progresión de la EM era limitado. Por primera vez, gracias al uso de técnicas metabolipidómicas en el líquido cefalorraquídeo, se han presentado evidencias de que la resolución de la inflamación está alterada, y de que existe una 'huella' de mediadores lipídicos única para las formas recurrentes y progresivas de EM [27]. Concretamente, se han observado alteraciones en la biosíntesis de los mediadores lipídicos especializados proresolución en las células epiteliales de los plexos coroideos y un aumento de eicosanoides. La administración de dichos mediadores redujo el perfil inflamatorio del sistema inmune innato (microglía) y adaptativo (Th1 y Th17) bajo condiciones de inflamación en la encefalomiелitis autoinmune experimental, el modelo murino de EM [27].

Otra de las observaciones sobre la inmunopatología de la EM que cada vez cuenta con más apoyo es la heterogeneidad de las células mieloides (macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas)

cas) y la evolución de su fenotipo a lo largo del curso de la enfermedad. A pesar de que, generalmente, las células mieloides se han considerado proinflamatorias, las subpoblaciones polarizadas podrían contribuir a procesos no inflamatorios o reparadores [28]. Utilizando la inmunohistoquímica en la encefalomiелitis autoinmune experimental, se ha observado que las células mieloides que expresan óxido nítrico sintetasa inducible, indicativo de un fenotipo inflamatorio, fueron detectadas en el anillo desmielinizante activo de lesiones crónicas, mientras que los macrófagos que expresaban el receptor de la manosa (CD206), un marcador de células mieloides polarizadas, estaban en lesiones inactivas. A lo largo del curso de la enfermedad, se produjo un cambio en las células mieloides infiltradas, que pasaron de expresar marcadores proinflamatorios a marcadores no inflamatorios inmediatamente antes de la remisión clínica. Las células mieloides que expresaban el marcador de linaje alternativo arginasa 1 (Arg1), parcialmente derivados de precursores de óxido nítrico sintetasa inducible, fueron deficientes a la hora de activar las células T en comparación con las Arg1<sup>-</sup> [29]. Las futuras estrategias terapéuticas

podrían orientarse a acelerar la transición de las células mieloides de un estado proinflamatorio a uno no inflamatorio.

Un cambio en los mecanismos patológicos que parece ocurrir durante el curso de la enfermedad es el tipo de inflamación. Se ha sugerido que existen dos tipos de inflamación que se desarrollan en paralelo, pero de forma parcialmente independiente. El primer tipo, que domina durante la fase aguda y recurrente, consiste en la invasión de linfocitos T y B con filtración profunda en la barrera hematoencefálica, afecta principalmente a la sustancia blanca y provoca placas desmielinizadas activas. El otro tipo de inflamación, presente en el inicio de la enfermedad y en aumento gradual según progresa la enfermedad, se basa en la acumulación lenta de linfocitos T y B en ausencia de daño en la barrera hematoencefálica en los espacios de tejido conectivo, y se asocia con la formación de lesiones desmielinizadas subpiales, la expansión de lesiones preexistentes en la sustancia blanca y la neurodegeneración difusa de la sustancia blanca o sustancia gris de apariencia normal [30]. Una de las hipótesis propuestas es que los linfocitos B podrían propagar la desmielinización y la neurodegeneración mediante la producción de factores neurotóxicos solubles [30].

### Implicaciones de la respuesta inflamatoria cerebral en la patogénesis y en el tratamiento

Aunque es bien sabido que la inflamación se produce por la infiltración de linfocitos en el cerebro, poco se conoce sobre su fenotipo y función. Machado-Santos et al [31] observaron un dominio de las células T CD8+ y una contribución importante de las células B CD20+ en todos los cursos de la enfermedad y estadios de las lesiones desmielinizantes inflamatorias, y restaron peso a la histórica relevancia atribuida a las células T CD4+ como componentes de la reacción inflamatoria. En línea con esto, los ensayos clínicos de tratamientos para la EM dirigidos específicamente a las células T CD4+ no han mostrado resultados convincentes, mientras que los tratamientos que disminuyen las células B memoria (CD19+ y CD27+) o las células B CD20+ muestran un efecto beneficioso [32].

### Terapias específicas del antígeno

El objetivo de las terapias específicas del antígeno es reinstaurar la tolerancia inmunológica, mecanismo mediante el cual se eliminan específicamente agentes patógenos mientras se mantiene una correcta falta de respuesta a los autoantígenos. La mayo-

**Figura 1.** Potenciales autoantígenos y aproximaciones terapéuticas.

Potenciales autoantígenos en la EM	Aproximaciones de terapias específicas del antígeno
Proteína básica de la mielina	✓ Células dendríticas tolerogénicas que transporten péptidos autoantigénicos
Glipoproteína asociada a la mielina	✓ Nanopartículas combinadas con péptidos antigénicos
Proteína proteolipídica	✓ Nanopartículas unidas a proteínas del complejo HLA-I
Glicoproteína oligodendrocítica de mielina	✓ Fármacos inductores del Foxp3+ o IL-10
Nucleótido cíclico fosfodiesterasa	✓ Antígenos inductores de subpoblaciones específicas de los linfocitos Treg
Proteína específica de oligodendrocitos	✓ Fármacos y antígenos que induzcan subpoblaciones específicas de linfocitos Treg

ría de los ensayos clínicos sobre terapias específicas del antígeno en EM llevados a cabo hasta la fecha no han mostrado eficacia clínica de la tolerancia inmune. Algunos de los desafíos a los que se enfrentan estos estudios son la definición de los antígenos diana, el conocimiento de la etiopatogénesis y la fisiopatología, y la delimitación de las dosis, los intervalos y las vías de administración óptimas de los tratamientos [33].

En los últimos años, gracias al creciente conocimiento de los potenciales autoantígenos en la EM y de las nuevas aproximaciones teóricas sobre el diseño de las terapias específicas del antígeno [34,35] (Fig. 1), se han obtenido hallazgos que, aun siendo preliminares, resultan prometedores. Un ejemplo de ello es la inmunoterapia ATX-MS-1467, formada por cuatro péptidos derivados de la proteína básica de la mielina, que, en dos ensayos clínicos (fase 1b y fase 2a), redujo el número y el volumen de lesiones captantes de gadolinio en T<sub>1</sub>, con buenos resultados de seguridad [36]. Otro ejemplo es el ensayo clínico en fase Ib ETIMSredtrial, que ha mostrado que un tratamiento de péptidos unidos a glóbulos rojos autólogos tiene una tolerancia excelente en pacientes con EM remitente recurrente [37].

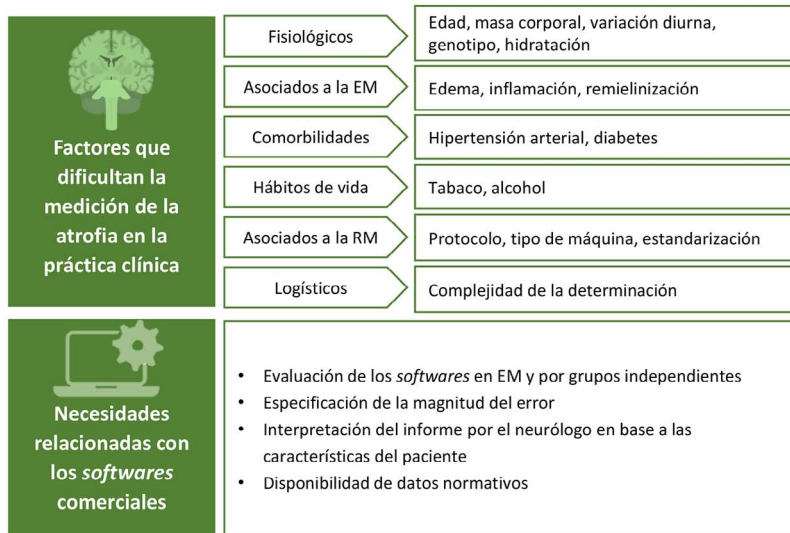
### Biomarcadores de imagen cuantitativos

#### Atrofia de la sustancia gris: cuándo, dónde y por qué

Las lesiones en la sustancia gris cortical son reconocidas como una de las principales características patológicas y como un marcador de la gravedad de la enfermedad que predice con precisión la discapacidad futura [38]. Estas lesiones, junto con la inflamación meníngea asociada a la activación de la



**Figura 2.** Desafíos de la incorporación de los biomarcadores de neurodegeneración en la práctica clínica.



microglía y los macrófagos, son visibles ya en etapas tempranas, incluso a los dos años tras el diagnóstico [39]. Recientemente se ha visto que el empeoramiento a largo plazo que caracteriza a la EM remitente recurrente es independiente de las recaídas, pero está significativamente asociado a una tasa de atrofia cerebral acelerada [40]. Basándose en estas observaciones, se ha propuesto el término progresión silenciosa, que describe la discapacidad insidiosa acumulada en los pacientes que siguen cumpliendo criterios de EM remitente recurrente. Así, el mismo proceso que subyace a la EM secundariamente progresiva podría comenzar mucho antes de lo que se pensaba, apoyando una visión de la biología de la EM unitaria, donde inflamación y neurodegeneración ocurrirían a lo largo del espectro de la enfermedad.

Algunas áreas parecen tener mayor susceptibilidad a la degeneración de la sustancia gris que otras. Por una parte, una de las primeras regiones donde aparece la atrofia es el tálamo [41,42]. Estudios realizados en población pediátrica confirman la presencia de lesiones talámicas microestructurales desde las etapas más tempranas [42,43], y observan que el daño se localiza preferentemente en las bandas más próximas al líquido cefalorraquídeo y a la sustancia blanca [44], lo que sugiere la existencia de mecanismos de degeneración walleriana mediados por la inflamación. Por otra parte, las regiones cerebrales contiguas a los pliegues profundos podrían

ser también más susceptibles a la neurodegeneración debido a la presencia de mediadores inflamatorios y células inmunes en las meninges adyacentes [45]. No solo regiones específicas, sino también ciertos tipos de neuronas parecen tener una mayor vulnerabilidad, como muestra una mayor pérdida de neuronas excitatorias en la capa superior de las lesiones corticales en pacientes con EM [46].

Aunque la atrofia cerebral y las lesiones de la sustancia blanca son dos parámetros establecidos en la EM, la interacción causal entre ambos no está clara. Con el objetivo de comprender esta interacción, se realizó un estudio transversal y longitudinal en el que se combinaron mapas de lesiones de la sustancia blanca con datos del Proyecto Conectoma Humano para predecir la atrofia cerebral en pacientes con síndrome clínico aislado y todas las formas de EM [47]. Se encontró una relación fuerte entre la atrofia local de sustancia gris y los mapas de desconexión de la sustancia blanca. Podría ser que las lesiones en la sustancia blanca contribuyan a la atrofia en la sustancia gris por desconexión, ya que se vio una relación temporal estrecha entre la atrofia de la sustancia gris local y nuevas lesiones en la sustancia blanca con fibras de proyección.

A pesar del cúmulo de evidencias que demuestran que la atrofia cerebral es un marcador útil de progresión, no está todavía resuelta la aplicabilidad de su uso en la práctica clínica. En la figura 2 se presentan las principales limitaciones y posibles soluciones que deberán considerarse para su implementación. La utilización de algoritmos de inteligencia artificial es una herramienta prometedora en la identificación de la atrofia y sus implicaciones en la progresión.

### Atrofia medular

La tasa de atrofia anual en la médula espinal (1,78%) supera a la cortical (0,5%) [48], es más evidente en las formas progresivas y en los cursos más agresivos, y se relaciona con el avance de la discapacidad [49]. Las lesiones en la médula espinal resultan más difíciles de detectar. Los avances realizados en diversas técnicas de RM están permitiendo mejorar la valoración de la atrofia medular (utilizando contraste por transferencia de magnetización, imagen de difusión o imágenes ponderadas en  $T_1$  y  $T_2$ ), y su conectividad funcional (con RM funcional en reposo). Estos avances han hecho que se empiece a incluir la medición de la atrofia espinal como resultado en los ensayos clínicos, especialmente en las formas progresivas [50], y se espera que su inclusión aumente en los estudios futuros.

### Avances en la detección de la patología *in vivo* con técnicas de imagen

Gracias al creciente desarrollo de secuencias de RM de 7 T, como el mapeo de susceptibilidad cuantitativa, la tasa de relajación transversal efectiva ( $R2^*$ ) [51] y nuevos radioligandos de tomografía por emisión de positrones (11C-PK11195) [52], se ha podido observar *in vivo* la relación entre los cambios en la concentración de hierro y la progresión de la EM. Los cambios de hierro comprenden aumentos en la sustancia gris profunda, disminuciones en la sustancia blanca de apariencia normal, liberación de hierro en las lesiones agudas y presencia de anillos de hierro en ciertas lesiones de EM [53]. Respecto a las lesiones con anillo de hierro, cabe destacar que se expanden significativamente a lo largo de los años en comparación con las lesiones sin anillos, y estas últimas son más frecuentes en placas sombra remielinizadas [54].

Una presencia elevada de lesiones con anillo se asocia con una EM más grave [55]. En apoyo a esta afirmación, un estudio retrospectivo *in vivo* mostró que los pacientes con cuatro lesiones o más con anillo de hierro presentaron una mayor discapacidad cognitiva y motora a una menor edad [56]. El tiempo durante el cual las lesiones con anillo de hierro continúan expandiéndose tuvo un límite, y se observó que, tras un período de expansión durante tres o cuatro años, decae gradualmente, y la mayoría de las lesiones perdieron el anillo a los siete años [57]. A pesar de la mayor precisión de las secuencias previamente mencionadas en RM de 7 T, cabe destacar que, utilizando una secuencia en  $T_1$  en una RM de 3 T, se puede observar la expansión de las lesiones con anillo de hierro hasta cuatro años después de la medida basal [53].

### Esclerosis múltiple pediátrica

La EM pediátrica tiene unas características y un curso de la enfermedad diferente a los de los adultos. Tardan más tiempo en progresar y se recuperan mejor de los brotes, aunque tienen un mayor riesgo de discapacidad física y cognitiva en la edad adulta y de progresar a EM secundariamente progresiva a una edad más joven [58,59]. Uno de los factores de riesgo para la EM pediátrica que se debe tener en cuenta es la obesidad. Los pacientes con EM pediátrica con obesidad que reciben un tratamiento de primera línea tienen peor pronóstico, con una mayor tasa de brotes y una mayor probabilidad de recibir tratamientos de segunda línea que los pacientes con

peso normal [60]. El diagnóstico de la EM pediátrica se realiza cada vez de manera más precisa, gracias a la mayor disponibilidad de biomarcadores.

### Anticuerpos contra la MOG

La medición de los anticuerpos contra la MOG permite descartar el diagnóstico de EM frente a otros síndromes desmielinizantes adquiridos en la infancia [61]. En los síndromes desmielinizantes adquiridos en los que los anticuerpos contra la MOG son comunes, éstos son transitorios en la mitad de los casos, y la mayoría de los niños presenta una enfermedad monofásica [61]. En las formas monofásicas de síndromes desmielinizantes adquiridos, no se recomienda por el momento tratamiento inmunosupresor, y se debate sobre el tratamiento de mantenimiento inmunosupresor en formas recurrentes (secuelas, recurrencias y presencia de anticuerpos de forma persistente) [62]. Cada vez hay más indicios de que la enfermedad por anticuerpos contra la MOG es una entidad distinta y con un mejor pronóstico que la EM.

### Neurofilamentos de cadena ligera

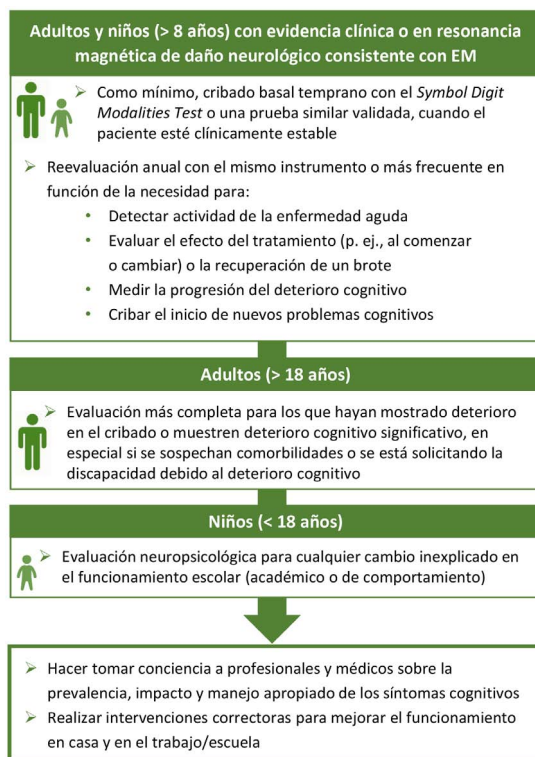
Los neurofilamentos de cadena ligera son uno de los biomarcadores de daño axonal temprano más prometedores para el seguimiento de la EM. Según las últimas evidencias, los pacientes con síndrome clínico aislado con niveles de neurofilamentos de cadena ligera en el líquido cefalorraquídeo elevados fueron diagnosticados de EM antes que los que tienen niveles más bajos. Entre los pacientes con síndrome clínico aislado con diagnóstico posterior de EM, los niños mostraron valores de neurofilamentos de cadena ligera más elevados que los adultos [63], por lo que la degeneración axonal aguda podría ser más grave y temprana en la EM pediátrica. Los niveles de neurofilamentos se presentan como un potencial biomarcador no sólo para la EM en los adultos, sino también para la EM pediátrica, y es una herramienta a la hora de monitorizar la enfermedad y de tomar decisiones terapéuticas.

### Deterioro cognitivo

#### Epidemiología y factores de riesgo

El deterioro cognitivo es un síntoma muy frecuente en los pacientes con EM. Su prevalencia (dos o más dominios afectados) en mayores de 55 años es del 77,4% y se ve influida por comorbilidades, como las

**Figura 3.** Recomendaciones para la evaluación cognitiva en la esclerosis múltiple. Las recomendaciones fueron propuestas por un grupo de expertos (clínicos, investigadores y pacientes con esclerosis múltiple) convocados por la National Multiple Sclerosis Society.



patologías asociadas al envejecimiento [64]. Pese a todo, la prevalencia de deterioro cognitivo es mayor en la EM de inicio en la edad pediátrica que en la edad adulta [65]. Existen una serie de factores de riesgo no modificables (p. ej., polimorfismo ApoE4 y Val66Met) y modificables (p. ej., alcohol, tabaco y cannabis recreativo) que influyen en el desarrollo y el curso del deterioro cognitivo [66]. La identificación de estos factores es clave para desarrollar estrategias preventivas y orientar el tratamiento clínico. Por ejemplo, se ha comprobado que la abstinencia de cannabis durante 28 días mejora significativamente la cognición y provoca cambios en la actividad cerebral (en la RM funcional) en pacientes fumadores habituales [67].

### Diagnóstico y seguimiento

A pesar de la alta prevalencia del deterioro cognitivo desde el diagnóstico de la EM, en la práctica clínica

no se realiza una evaluación neuropsicológica de manera sistemática. Existen baterías, como la *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* o la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, que incluyen pruebas ampliamente utilizadas y validadas, aunque su aplicación precisa mucho tiempo, lo que dificulta su uso en la práctica clínica. Una de las pruebas incluida en estas baterías es el *Symbol Digit Modalities Test*, conocido por ser una prueba de aplicación rápida (menos de cinco minutos) y particularmente sensible a la detección de la disminución de la velocidad de procesamiento de la información que caracteriza a la EM [68]. Se dispone, además, de una versión electrónica validada (*Processing Speed Test*), fácil de administrar y de almacenar en bases de datos para su uso en investigación [69]. En la actualidad se recomienda la administración del *Symbol Digit Modalities Test*, o de una escala similar validada, en el diagnóstico y durante el seguimiento de manera periódica [70]. En la figura 3 se muestran las recomendaciones para la evaluación cognitiva en la población adulta y la pediátrica.

### Impacto de la rehabilitación y de los tratamientos en la cognición

La rehabilitación cognitiva ha mostrado ser efectiva en pacientes con EM, aunque el efecto varía interindividualmente. El perfil de paciente que tiene mayor probabilidad de beneficiarse de un programa de rehabilitación cognitiva restaurativo en casa es el paciente con curso recurrente, mayor volumen de sustancia gris y rasgos de personalidad con tendencia a ser cuidadoso y ordenado [71].

En cuanto al ejercicio físico, no hay evidencias sobre su influencia en la cognición en pacientes con EM. Los estudios que examinan este efecto son escasos y no incluyen a pacientes con deterioro cognitivo objetivo demostrado. En los últimos años se han venido realizando ensayos clínicos en los que se ha incluido un grupo control activo, medidas de neuroimagen, resultados en calidad de vida o funcionamiento diario y seguimiento a largo plazo, pero hasta la fecha no hay ningún estudio que incluya todos estos elementos a la vez [72].

Las evidencias sobre el impacto de los tratamientos modificadores de la enfermedad en la cognición no han permitido aún extraer conclusiones válidas, ya que el diseño de los ensayos clínicos y estudios observacionales al respecto tienen limitaciones metodológicas. Por su parte, el impacto de los tratamientos sintomáticos en la cognición parece ser positivo, y se ha observado que un 86% de los pacien-



tes tratados con dalfampridina mejora hasta cuatro puntos su puntuación en el *Symbol Digit Modalities Test* [73], y esta diferencia es significativa en comparación con el grupo control. Sin embargo, cabe destacar que en el grupo control también el 60% de los pacientes alcanzó una mejoría de cuatro puntos en esta prueba, por lo que se necesitan más evidencias al respecto.

## La voz del paciente

Las medidas de resultado informadas por los pacientes se utilizan cada vez más para evaluar su percepción sobre aspectos relacionados con su salud. Nos permiten conocer sus preferencias, valores y necesidades, situando su experiencia en el centro de la atención sanitaria y la investigación. La información así obtenida complementa las medidas médicas tradicionales y ofrece una visión del impacto real de la enfermedad y los tratamientos en el paciente [74]. Las autoridades sanitarias, como la Food and Drug Administration estadounidense, están comenzando a requerir que se tenga en cuenta la voz del paciente y aconsejan la inclusión de las medidas de resultado informadas por los pacientes como variable de valoración en los ensayos clínicos [75].

Entre los principales desafíos actuales se encuentran, por un lado, la selección exhaustiva de medidas de resultado validadas que proporcionen valor añadido y que no sobrecarguen de manera innecesaria al paciente y a los profesionales sanitarios; y, por otro, su implementación en la práctica clínica y su integración en las historias clínicas electrónicas [75]. Con el objetivo de afrontar estos y otros retos, la Fundación Europea Charcot, la Sociedad Italiana de Esclerosis Múltiple y la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple han lanzado la iniciativa 'PROMS: a joint global initiative' [76].

Las necesidades no cubiertas que más reclaman los pacientes en España son, en primer lugar, el acceso a información de calidad que les facilite tomar decisiones sobre su enfermedad, los posibles tratamientos, así como hábitos saludables y calidad de vida. A pesar de que la cantidad de información disponible hoy en día es abrumadora, los pacientes consideran a sus neurólogos la fuente más fiable de información; en segundo lugar, la promoción de la rehabilitación, que, aunque cada vez está adquiriendo mayor relevancia [77], los pacientes creen que su abordaje es aún deficitario. Se espera que la realidad virtual y la robótica abran un abanico nuevo de posibilidades para la rehabilitación física y cognitiva en estos pacientes; y, por último, los pacien-

tes reclaman un reconocimiento de la complejidad de su situación tras el diagnóstico y del grado de discapacidad que sufren. Para paliar estas necesidades, se podría elaborar un mapa de recursos sociales y sanitarios, y generar protocolos de actuación y coordinación más eficientes que permitan mejorar la calidad de vida del paciente [78].

## Conclusiones

En esta última edición del ECTRIMS, se presentaron avances en el conocimiento de la patología de la EM y de los biomarcadores que permiten rastrear su progresión.

Entre los biomarcadores más novedosos destacan los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, y la 'huella' de mediadores lipídicos única para las distintas formas de EM. Uno de los temas que acaparó un mayor número de presentaciones fue el de los avances en las técnicas de imagen, donde destacan las nuevas secuencias de RM de 7 T. A través de la combinación de biomarcadores de degeneración cortical y espinal, de inflamación, y de concentración de hierro en la sustancia gris y la sustancia blanca, se podría predecir qué pacientes recién diagnosticados de EM tienen mayor riesgo de progresar. Desafortunadamente, aún no está resuelta la aplicabilidad de las técnicas de imagen en la práctica clínica, aunque es probable que el uso de la inteligencia artificial facilite su incorporación en un futuro próximo.

En cuanto a los procesos patológicos subyacentes, se ha visto que las células mieloides evolucionan a lo largo de la enfermedad, por lo que una estrategia terapéutica podría ser acelerar la transición de estas células desde un fenotipo proinflamatorio a uno no inflamatorio. Por otra parte, si bien existe una capacidad de remielinización, parece que no está presente en todas las regiones ni en todos los pacientes por igual, y es mayor en las regiones alejadas de los ventrículos y en los pacientes con EM agresiva.

Respecto a las alteraciones cognitivas, más frecuentes de lo que inicialmente se pensaba, se recomienda su evaluación, al menos con el *Symbol Digit Modalities Test*, en el diagnóstico y durante el seguimiento. La rehabilitación cognitiva parece ser eficiente, aunque su efecto varía interindividualmente. Se necesitan establecer unos estándares mínimos sobre el tipo de ejercicios y la frecuencia óptima para cada tipo de paciente y unos biomarcadores que permitan evaluar la respuesta a la rehabilitación.

Junto con las evaluaciones realizadas por los profesionales de la salud, es crucial tener en cuenta la

percepción del paciente sobre su situación. La tendencia a incluir las medidas de resultado informadas por los pacientes tanto en la práctica clínica como en la investigación está en aumento, pero es importante limitar su uso a las que estén validadas y seleccionarlas exhaustivamente para evitar sobrecargar al paciente.

Basándose en todos estos avances, cabría esperar que el abordaje futuro de la EM fuera más holístico y que se dirigiera a un espectro de mecanismos patológicos subyacentes más amplio.

### Bibliografía

- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 43.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis –a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27-40.
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Ther* 2018; 7: 59-85.
- Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71: 306-14.
- Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, et al. Association of vitamin D Levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon beta-1b. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1458-65.
- Hongell K, Silva DG, Ritter S, Meier DP, Soilu-Hanninen M. Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials. *J Neurol* 2018; 265: 348-55.
- Ascherio A. MS patients should be advised to take vitamin D for MS. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Smolders J. Why vitamin D supplementation is not a general advice in MS. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Mowry E. Comments on the use of vitamin D in clinical practice, pros and cons. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Kular L, Needham M, Adzemovic MZ, Kramarova T, Gómez-Cabrero D, Ewing E, et al. Neuronal methylome reveals CREB-associated neuro-axonal impairment in multiple sclerosis. *Clin Epigenetics* 2019; 11: 86.
- Ewing E, Kular L, Fernandes SJ, Karathanasis N, Lagani V, Ruhrmann S, et al. Combining evidence from four immune cell types identifies DNA methylation patterns that implicate functionally distinct pathways during multiple sclerosis progression. *EBioMedicine* 2019; 43: 411-23.
- Maltby V, Lea R, Burnard S, Theodoropoulou E, Marabita F, Bos S. Epigenetic age acceleration in multiple sclerosis patients. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol Rev* 2019; 99: 1381-431.
- Crawford AH, Tripathi RB, Foerster S, McKenzie I, Kougioumtzidou E, Grist M, et al. Pre-existing mature oligodendrocytes do not contribute to remyelination following toxin-induced spinal cord demyelination. *Am J Pathol* 2016; 186: 511-6.
- Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566: 538-42.
- Jäkel S, Agirre E, Mendanha Falcão A, Van Bruggen D, Lee KW, Knuesel I, et al. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566: 543-7.
- Tonietto M. Periventricular remyelination is associated with grey matter atrophy in MS. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Barletta V. In vivo characterization of cortical lesion demyelination and remyelination in early multiple sclerosis by quantitative 7 tesla MRI. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Roux T, Ronzano R, Aigrot MS, Mazuir E, Ballbé-y-Sabate J, Mazziotti V, et al. Microglial interaction with nodes of Ranvier: a role in repair? 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Mei F, Lehmann-Horn K, Shen YA, Rankin KA, Stebbins KJ, Lorrain DS, et al. Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. *Elife* 2016; 27: 18246.
- Kremer D, Gottle P, Flores-Rivera J, Hartung HP, Kury P. Remyelination in multiple sclerosis: from concept to clinical trials. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 378-84.
- Kolahdouzan M, Futey NC, Kieran NW, Healy LM. Novel molecular leads for the prevention of damage and the promotion of repair in neuroimmunological disease. *Front Immunol* 2019; 10: 1657.
- 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.
- Mellion M, Edwards KR, Hupperts R, Drulovic J, Montalban X, Hartung HP, et al. Efficacy results from the phase 2b SYNERGY study: treatment of disabling multiple sclerosis with the anti-LINGO-1 monoclonal antibody opicinumab. *Neurology* 2017; 88 (Suppl 16): S33.004.
- Green A. Promoting endogenous remyelination: from basic sciences to translation. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Fard MK, Van der Meer F, Sánchez P, Cantuti-Castelvetri L, Mandad S, Jakel S, et al. BCAS1 expression defines a population of early myelinating oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. *Sci Transl Med* 2017; 9: pii: eaam7816.
- Kooji G. Specialized pro-resolving lipid mediator production in the cerebrospinal fluid is impaired in multiple sclerosis: implications for its pathogenesis and therapy. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Atkinson J. Arginase 1-expressing myeloid cells regulate Th17-mediated EAE. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Giles DA, Washnock-Schmid JM, Duncker PC, Dahlawi S, Ponath G, Pitt D, et al. Myeloid cell plasticity in the evolution of central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 2018; 83: 131-41.
- Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2019; 9: 3116.
- Machado-Santos J, Saji E, Troscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain* 2018; 141: 2066-82.
- Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine* 2017; 16: 41-50.
- Martin R. Specific immune interventions in multiple sclerosis. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Serra P, Santamaria P. Antigen-specific therapeutic approaches for autoimmunity. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 238-51.
- Wraith DC. Designing antigens for the prevention and treatment of autoimmune diseases. *Current Opinion in Chemical Engineering* 2018; 19: 35-42.
- Chataway J, Martin K, Barrell K, Sharrack B, Stolt P, Wraith DC. Effects of ATX-MS-1467 immunotherapy over 16 weeks in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e955-62.
- Lutterotti A, Ludersdorfer TH, Docampo MJ, Hohmann M, Selles-Moreno C, Hayward-Koennecke H, et al. Establish tolerance in MS with myelin-peptide coupled red blood cells –the phase Ib ETIMSredtrial. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
- Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis:

- mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmunity Highlights* 2019; 10: 7.
39. Bevan RJ, Evans R, Griffiths L, Watkins LM, Rees MI, Magliozzi R, et al. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 84: 829-42.
  40. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85: 653-66.
  41. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: a magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 2018; 83: 223-34.
  42. De Meo E, Storelli L, Muiola L, Amato M, Ghezzi A, Veggioni P, et al. In-vivo mapping of thalamic pathological mechanisms in pediatric patients with MS. *Neurology* 2019; 92 (Suppl 15): S19.006.
  43. Fadda G, Brown RA, Magliozzi R, Aubert-Broche B, O'Mahony J, Shinohara RT, et al. A surface-in gradient of thalamic damage evolves in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85: 340-51.
  44. Von Wyl V. Age at disease onset and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis on immunomodulatory treatment. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  45. Howell O. The spectrum of cortical pathology in the MS brain: when, where and why? 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  46. Schirmer L, Velmeshev D, Holmqvist S, Kaufmann M, Werneburg S, Jung D, et al. Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 573: 75-82.
  47. Bussas M. Modeling the effect of white matter lesions on grey matter atrophy in MS based on data from the Human Connectome Project. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  48. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* 2018; 28: 556-86.
  49. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves da Mota P, Swanton JK, Miszkiel KA, Wheeler-Kingshott CG, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2017; 23: 665-74.
  50. Ciccarelli O. Quantitative MRI and imaging biomarkers of the spinal cord in MS. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  51. Hametner S, Endmayr V, Deistung A, Palmrich P, Prihoda M, Haimburger E, et al. The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation – a biochemical and histological validation study. *Neuroimage* 2018; 179: 117-33.
  52. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, Morris E, Yao Y, Pandya S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain* 2019; 142: 133-45.
  53. Filippi M, Bruck W, Chard D, Fazekas F, Geurts JGG, Enzinger C, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 198-210.
  54. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Hoftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 25-42.
  55. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernardoni C, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler J* 2019; 25: 1915-25.
  56. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019; Aug 12. [Epub ahead of print].
  57. Hametner S. Pathological correlates of 7T MRI: how far can we image MS pathology in the living patient. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  58. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92: e2764-73.
  59. Ruano L, Branco M, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: an Italian collaborative study. *Mult Scler* 2018; 24: 1234-42.
  60. Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, Stark W, Robl M, Gartner J, et al. Association of obesity with multiple sclerosis risk and response to first-line disease modifying drugs in children. *JAMA Neurol* 2019; 15: 2737283.
  61. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2019; 23: 2751256.
  62. Hachohen Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 19-541.
  63. Van der Vuurst de Vries RM, Wong YYM, Mescheriakova JY, Van Pelt ED, Runia TF, Jafari N, et al. High neurofilament levels are associated with clinically definite multiple sclerosis in children and adults with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2019; 25: 958-67.
  64. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci* 2019; 40: 1651-7.
  65. DiGiuseppe G, Blair M, Morrow SA. Short report: prevalence of cognitive impairment in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018; 20: 153-7.
  66. Amato MP, Prestipino E, Bellinva A. Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2019; 19: 333-47.
  67. Feinstein A, Meza C, Stefan C, Staines RW. Coming off cannabis: a cognitive and magnetic resonance imaging study in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2800-12.
  68. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 721-33.
  69. Rao SM, Losinski G, Mourany L, Schindler D, Mamone B, Reece C, et al. Processing speed test: validation of a self-administered, iPad-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler* 2017; 23: 1929-37.
  70. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler* 2018; 24: 1665-80.
  71. Fuchs TA, Ziccardi S, Dwyer MG, Charvet LE, Bartnik A, Campbell R, et al. Response heterogeneity to home-based restorative cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: an exploratory study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 34: 103-11.
  72. Sandroff BM, DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol* 2019; Feb 28. [Epub ahead of print].
  73. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, Ferrante I, Prosperini L, Borriello G, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 93: e733-46.
  74. Finlayson M. PROMS: supporting patient-centred care. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  75. Hobart J. 20 years of MSIS-29 – importance of an MS specific QoL scale. 35th Congress of ECTRIMS; Stockholm, Sweden; 2019.
  76. The Lancet Neurology. Patient-reported outcomes in the spotlight [editorial]. *Lancet Neurol* 2019; 18: 981.
  77. Sastre-Garriga J, Feys P. Special issue: rehabilitation in MS. *Mult Scler J* 2019; 25: 1335-419.
  78. The Health Policy Partnership. Rethinking MS. URL: <https://www.healthpolicypartnership.com/project/rethinking-ms/>. [15.11.2019].
  79. Newsome S, Shoemaker T, Tian F, Fitzgerald K, Bhargava P,

- Snoops S, et al. A Phase 1b, open-label study to evaluate the safety and tolerability of the putative remyelinating agent, liothyronine, in individuals with multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92 (Suppl 15): S56.003.
80. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016; 22: 1719-31.
81. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulovic J, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 845-56.
82. Zhu B, Calabresi P, Giovannoni G, Kapoor R, Naismith R, Hartung HP, et al. Phase 2 AFFINITY trial evaluates opicinumab in a targeted population of patients with relapsing multiple sclerosis: rationale, design and baseline characteristics. *Neurology* 2019; 92 (Suppl 15): S3.2-072.

### 12th Post-ECTRIMS Meeting: review of the novelties from the 2019ECTRIMS Congress (I)

**Introduction.** Like every year, after theECTRIMS Congress, renowned Spanish neurologists who are experts in multiple sclerosis presented the main novelties in research in this field at the Post-ECTRIMS Meeting.

**Aim.** To summarise the content presented at the 12th edition of the Post-ECTRIMS Meeting, which took place in September 2019 in Sevilla and is presented in two parts.

**Development.** This first part addresses the latest studies on vitamin D deficiency and the discrepancies that currently exist regarding its treatment. The advances made in epigenetics allow us to present this approach as a possible biomarker of multiple sclerosis. An account is provided to explain the growing importance of imaging techniques to detect atrophy and other phenomena that occur during the disease, such as changes in iron concentration or remyelination processes, which allow us to further our understanding of the mechanisms of cortical pathology, and the dimensionality of neurodegeneration during its course. Findings related to immunological mechanisms and advances in potential antigen-specific therapies are discussed. The contribution presents the latest studies on the assessment of cognitive impairment and its rehabilitation, which are becoming increasingly important due to the high prevalence of these disorders and the absence of their systematic assessment in clinical practice. Finally, the unmet social and health needs of multiple sclerosis patients in our country are presented, with emphasis on the current deficits in the system of social protection.

**Key words.** Biomarkers. Cognition.ECTRIMS. Multiple sclerosis. Pathophysiology. Post-ECTRIMS. Remyelination.