

Fenotipos de imagen por resonancia magnética (IRM) y perfiles de microARN (miARN) en la esclerosis múltiple

Prof. Chris Hemond

Universidad de Massachusetts (EE.UU.)

El papel de los microARN (miARN) como un posible biomarcador en la esclerosis múltiple (EM) centró la intervención del Prof. Chris Hemond, de la Universidad de Massachusetts (EE.UU.), durante su ponencia *"Fenotipos de imagen por resonancia magnética (IRM) y perfiles de miARN en la EM"*.

La esclerosis múltiple se caracteriza por una neuroinflamación y una atrofia cerebral acelerada. Estos dos procesos pueden cuantificarse mediante el empleo de las imágenes de resonancia magnética y son, al menos parcialmente, independientes, presentando diferentes mecanismos patológicos subyacentes. Así mismo, se ha demostrado que los microARN tienen fuertes vínculos con varios procesos en enfermedades neurológicas y son, potencialmente, biomarcadores en la EM.

El Prof. Hemond presentó los resultados de un estudio realizado con el objetivo de clasificar y caracterizar inmunológicamente a las personas con EM. La clasificación se basaba en los perfiles de miARN en suero junto con los fenotipos de IRM, según lo definido por la carga relativa del volumen de la lesión hiperintensa en T2 cerebral (T2LV) y la fracción parenquimatosa cerebral (FPC).

Para ello, se cuantificaron retrospectivamente T2LV y BPF cerebrales a partir de 1,5T IRM, que se utilizaron para definir los siguientes fenotipos de IRM^{1,2}:

Tipo I: T2LV bajo, atrofia baja; tipo II: T2LV alto, atrofia baja; tipo III: T2LV bajo, atrofia alta; tipo IV: T2LV alto, atrofia alta. El seguimiento se realizó en una gran cohorte transversal (n=1.088) y en un subgrupo con un seguimiento longitudinal de 5 años (n=153).

El Prof. Hemond comentó que *"un tercio de los pacientes mostró disociación entre la carga de la lesión y la gravedad de la atrofia definida por los fenotipos II o III de la IRM"*. A los 5 años de seguimiento, todos los fenotipos mostraron un aumento de la atrofia ($p < 0,001$), de forma desproporcionada en el tipo II (FPC-2,28%). *"Solo el tipo IV experimentó puntuaciones de discapacidad neurológica significativamente peores"*, agregó el especialista.

Los tipos I y II tenían una tasa de conversión del fenotipo de IRM a 5 años de 33% y 46%, mientras que los tipos III y IV tenían una estabilidad >90%. El tipo II cambió principalmente a IV (91%); el tipo I cambió principalmente a II (47%) o III (37%).



Una edad inicial mayor ($p=0,006$) y un FPC más bajo ($p < 0,001$) predijeron la conversión del fenotipo a los 5 años.

“Durante el análisis encontramos 16 miARN que fueron significativamente capaces de diferenciar los cuatro fenotipos entre sí, destacó el experto. Cada fenotipo demostró un perfil de microARN distinto”.

El estudio concluyó que los diferentes fenotipos de EM definidos por IRM muestran altas tasas de conversión caracterizadas por una atrofia cerebral progresiva con o sin inflamación continua, y los resultados apoyan la independencia parcial de estas dos características.

“El microARN sérico expresado diferencialmente para los fenotipos de IRM implica a la barrera hematoencefálica como un mecanismo importante que determina el curso patológico³”, amplió el experto.

En conclusión, el Prof. Hemond afirmó que los microARN son prometedores como biomarcadores en la EM, aunque todavía son necesarios nuevos estudios que refuerzan la evidencia y una estandarización metodológica.

Bibliografía

- 1.Hemond CC, Healy BC, Tauhid S, Mazzola MA, Quintana FJ, Gandhi R, et al. Longitudinal changes and miRNA signatures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Mar 2019, 6 (2) e530.
- 2.Tahoud S, Neema M, Healy BC, Weiner HL, Bakshi R. *J Neurol Sci*. MRI phenotypes based on cerebral lesions and atrophy in patients with multiple sclerosis. 2014 Nov 15;346(1-2):250-4.
- 3.Bridget M, Peplow PV. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression. *Neural Regen Res*. 2020 Apr;15(4):606-619.

Los biomarcadores de neurodegeneración, en particular la proteína Tau, pueden predecir la discapacidad temprana en pacientes con EM

Prof.ª Eleonora Virgilio

Universidad de Piemonte Orientale (Italia)

La neurodegeneración en la esclerosis múltiple (EM) ocurre desde las primeras etapas de la enfermedad. La proteína Tau del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la proteína beta-amiloide ($A\beta$) son marcadores utilizados actualmente en otras enfermedades neurodegenerativas.

Se han investigado varias moléculas, incluidas Tau y Abeta, como biomarcadores adecuados de daño axonal en la EM, pero ninguna se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica, también debido a resultados contradictorios.

El estudio¹ que presentó la Prof.ª Eleonora Virgilio, de la Universidad de Piemonte Orientale (Italia), tenía como objetivo averiguar si la proteína Tau y Abeta en LCR, evaluadas en el momento del diagnóstico, podrían predecir la discapacidad temprana de la EM obtenida en el último seguimiento clínico.

Así mismo, pretendía examinar una posible correlación entre la proteína Tau y Abeta en LCR con marcadores de pronóstico radiológico también recolectados en el diagnóstico inicial. Los niveles de Abeta y Tau en LCR se determinaron en pacientes con EM recién diagnosticados. *“Evaluamos la discapacidad temprana utilizando la puntuación de gravedad de la EM (MSSS) y la puntuación relacionada con la edad de la MSSS (ARMSS)”*, expuso la Prof.ª Virgilio.

El estudio se centró en dos momentos: el T0 basal, que coincide con el diagnóstico de EM, y el T1 que corresponde al último seguimiento clínico basal. *“Nuestros pacientes se sometieron a una evaluación clínica, así como a una resonancia magnética cerebral y espinal; y una punción lumbar y lumbar. La resonancia magnética y la punción lumbar se realizaron con no más de un mes de diferencia y, como datos demográficos clínicos, recopilamos el sexo, la edad de inicio, el fenotipo de la EM y la puntuación según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés)”*, amplió la Prof.ª Virgilio.

Se incluyeron en el estudio a 109 pacientes, 82 con EM remitente-recidivante y con un seguimiento medio de 4 años ($DE \pm 5$ años). Los valores medios en LCR de Tau y Abeta fueron respectivamente $128,5 \pm 69$ pg/ml y $557,7 \pm 258,6$ pg/ml. Los pacientes con niveles más altos de Tau en el LCR en el momento del diagnóstico desarrollaron una mayor discapacidad evaluada con MSSS ($R: 0,3361$, $p = 0,0003$) y ARMSS ($R: 0,3088$, $p=0,001$).

“Nuestros resultados mostraron un papel predictivo de los marcadores neurodegenerativos del LCR, en particular la proteína Tau, en la identificación de discapacidad temprana y peor pronóstico en pacientes con EM, independientemente de la edad, destacó la Prof. Virgilio. Hasta donde sabe-



Prediciendo la progresión de la discapacidad y el deterioro cognitivo en la EM con medidas de la red de sustancia gris

Prof.ª Elisa Colato

University College London (Inglaterra)

mos, ningún otro estudio informa una correlación de CSF Tau con MSSS y ARMSS". No se observó una relación significativa para la beta amiloide.

"No obstante, concluyó la experta, se necesita un seguimiento más prolongado, estudios sobre una población más grande y un análisis más extenso de los datos radiológicos para confirmar un papel predictivo y pronóstico de nuestros biomarcadores tanto al inicio como durante el seguimiento".

Bibliografía

1. Virgilio E, Vecchio D, Sarnelli MF, Solara V, Naldi P, Cantello R, et al. Predictors of cognitive impairment in untreated multiple sclerosis: preliminary findings. ECTRIMS Online Library. Virgilio E. 10/11/18; 228685; P842.

Las medidas de resonancia magnética cerebral total y regional han demostrado ser capaces de predecir la discapacidad futura en la esclerosis múltiple (EM), aunque en un grado limitado. "Su modesta capacidad de pronóstico puede reflejar cómo las funciones cognitivas y neurológicas están distribuidas por todo el cerebro, en lugar de en regiones cerebrales únicas", explicó la Prof.ª Elisa Colato, de la University College London (Inglaterra).

La experta presentó los datos obtenidos en un estudio realizado con el objetivo de identificar mediciones basadas en la red de resonancia magnética, impulsadas por datos de volúmenes covariantes de la sustancia gris, "que sí podrían predecir la progresión de la discapacidad".

"Para ello, expuso la experta, utilizamos IRM basales y datos clínicos longitudinales de 988 pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP) de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ASCEND¹). Por otra parte, aplicamos Análisis de Componentes Independientes (ICA) espacial a mapas de probabilidad de sustancia gris estructurales en la línea basal para identificar regiones de sustancia gris covariantes". La Prof.ª Colato afirmó que, utilizando este método,

"identificamos 11 componentes de volúmenes de sustancia gris covariantes clínicamente relevantes. El componente de los ganglios basales, amplió la experta, notificó las correlaciones más fuertes utilizando las pruebas de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés)"

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que las mediciones basadas en la red de resonancia magnética impulsadas por datos de los volúmenes covariantes de la sustancia gris predicen la progresión de la discapacidad en la EM mejor que las medidas volumétricas de las cargas de lesiones de la sustancia blanca y la sustancia gris.

"Las correlaciones más fuertes se dieron con las medidas de deterioro de la velocidad cognitiva", concluyó la Prof.ª Colato.

Bibliografía

1. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. The Lancet Neurology 17.5 (2018): 405-415.