

XIII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2020 (I)

Óscar Fernández, Xavier Montalban, Yolanda Aladro, Ana Alonso, Rafael Arroyo, Carmen Calles, Tamara Castillo-Triviño, Manuel Comabella, Lucienne Costa-Frossard, Lucía Forero, Ricardo Ginestal, Lamberto Landete, Miguel Llana, Sara Llufrí, M. Luisa Martínez-Ginés, José Meca-Lallana, Mar Mendibe, Celia Oreja-Guevara, Agustín Oterino, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Lucía Romero-Pinel, Nieves Téllez, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

Introducción. Desde hace más de una década, tras el congreso ECTRIMS, se celebra en España la reunión Post-ECTRIMS, donde neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) de toda España se reúnen para revisar las principales novedades presentadas en el ECTRIMS (en esta ocasión, celebrado junto con el ACTRIMS).

Objetivo. En el presente artículo, publicado en dos partes, se resumen las ponencias que tuvieron lugar en la reunión Post-ECTRIMS, celebrada los días 16 y 17 de octubre de 2020 de forma virtual.

Desarrollo. En esta primera parte se incluyen los últimos resultados acerca del impacto del ambiente y el estilo de vida sobre el riesgo de EM y su curso clínico, y el papel de la epigenética y los factores genéticos sobre estos procesos. Se discuten los hallazgos en investigación preclínica y clínica sobre los subtipos de linfocitos identificados, y la implicación de los folículos linfoides y la afectación meníngea en la enfermedad. Los cambios en la estructura cerebral se abordan a nivel microscópico y macroscópico, incluyendo resultados de técnicas de imagen de alta resolución. También se presentan los últimos avances sobre biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico de la EM, y sobre la afectación del microbioma en estos pacientes. Por último, se esbozan los resultados de registros de pacientes sobre el impacto de la COVID-19 en los pacientes con EM.

Conclusiones. Ha habido nuevos datos sobre factores de riesgo de la EM, impacto de la EM a nivel celular y estructural, papel del microbioma en la enfermedad, biomarcadores y la relación entre COVID-19 y EM.

Palabras clave. ACTRIMS. Congreso. ECTRIMS. EM. Esclerosis múltiple. Post-ECTRIMS.

Introducción

Los días 16 y 17 de octubre de 2020 se celebró la XIII edición de la reunión anual Post-ECTRIMS. En ella, neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) de distintos centros españoles presentaron las principales novedades del congreso ECTRIMS-ACTRIMS. Esta es la primera parte de dos artículos donde se resumen las ponencias del Post-ECTRIMS.

Impacto del ambiente y el estilo de vida sobre el riesgo de esclerosis múltiple y su curso clínico

Aunque la etiología de la EM es aún desconocida, se sabe que la enfermedad es el resultado de la interacción entre la susceptibilidad genética y determinados aspectos ambientales. Junto con los factores de riesgo ya establecidos [1], existe una fuerte evidencia de la influencia de la exposición a solventes orgánicos, tabaquismo pasivo, trabajo por turnos, alcohol y

factores dietéticos en el desarrollo de la enfermedad, así como del tabaquismo en la progresión [2].

La obesidad y algunos componentes del síndrome metabólico se asocian, asimismo, con un incremento en el retraso en el diagnóstico, la tasa de brotes, la atrofia cerebral y retiniana, y la progresión de la discapacidad [3-5], con implicaciones importantes para el manejo de la EM [6]. Los factores de riesgo cardiovascular se asocian con la atrofia cerebral ya en pacientes menores de 50 años, y tienen un efecto sinérgico si se presentan en combinación, incluso cuando serían considerados leves de manera aislada [7].

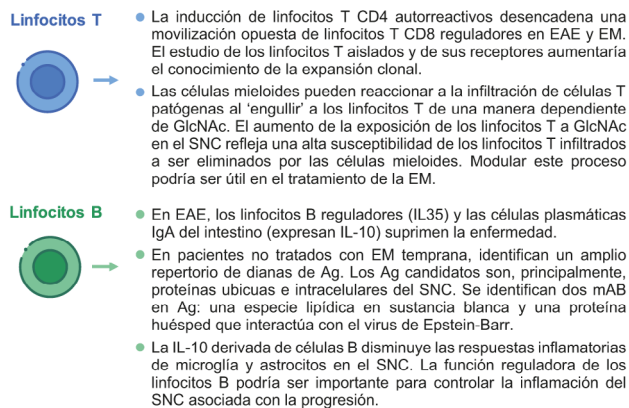
Los contaminantes del aire también tienen un papel importante en la etiología de la EM. Existe una interacción aditiva entre una mayor exposición a ozono y los alelos DRB1 en la susceptibilidad a desarrollar EM pediátrica [8]. Todos estos factores ambientales parecen interactuar con los genes del antígeno leucocitario humano, confiriendo un riesgo de EM mayor entre los individuos genéticamente susceptibles.

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga (Ó. Fernández; A. Alonso). Hospital Universitario Vall d'Hebron- CEMCAT (X. Montalban, M. Comabella); Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS (S. Llufrí); Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Universitario de Getafe (Y. Aladro); Hospital Universitario Quirónsalud (R. Arroyo); Hospital Universitario Ramón y Cajal (L. Costa-Frossard); Hospital Universitario Clínico de Madrid (R. Ginestal); Hospital General Universitario Gregorio Marañón (M.L. Martínez-Ginés); Hospital Clínico San Carlos-IdISSC-UCM, Madrid (C. Oreja-Guevara). Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (C. Calles). Hospital Universitario Donostia, San Sebastián (T. Castillo-Triviño). Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (L. Forero). Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia (L. Landete). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña (J.M. Prieto). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (J. Meca-Lallana). Hospital Universitario de Cruces, Bilbao (M. Mendibe, A. Rodríguez-Antigüedad). Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (A. Oterino). Hospital Universitario Dr. Josep Trueta y Hospital Santa Caterina-IDIBGI, Girona (L. Ramió-Torrentà). Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid (N. Téllez).

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

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

Figura 1. Novedades relacionadas con el estudio de los linfocitos B y T. Ag: antígeno; EAE: encefalitis autoinmunitaria experimental; GlcNAc: N-acetilglucosamina; mAB: anticuerpo monoclonal; SNC: sistema nervioso central.



Agradecimientos:

Los autores quisieran mostrar su agradecimiento a Laura Prieto del Val de Dynamic Science por los servicios prestados en la redacción del artículo.

Financiación:

La elaboración de este artículo ha sido financiada por Teva.

Conflictos de interés:

O.F. ha recibido honorarios por asesoría en juntas asesoras y como conferenciante en reuniones, y también ha participado o participa en ensayos clínicos u otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Actelion, Almirall, Araclón, Orizon y Ala-Diagnostics; X.M. ha recibido honorarios por asesoría, gastos de viaje para acudir a reuniones científicas y participar en *advisory boards* de ensayos clínicos de Actelion, Alexion, Bayer, Biogen, Celgene-BMS, Excemed, Merck, Sanofi-Genzyme, MedDay Pharmaceuticals, Multiple Sclerosis International Federation, NervGen, National Multiple Sclerosis Society, Novartis, Roche-Genentech, Teva y TG Therapeutics; Y.A. declara no tener conflicto de interés; A.A. ha recibido honorarios de Biogen, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, BMS, Sanofi-Genzyme y Almirall; R.A. ha recibido honorarios de Teva, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Biogen, Roche, Almirall, Celgene y Bayer; C.C. ha recibido honorarios por ponencias o participar en *advisory boards* de Genzyme, Biogen, Roche,

Epigenética y factores genéticos

Epigenoma como mediador de variables externas

Entre las modalidades de regulación epigenética está la metilación del ADN. En los pacientes con EM, se ha visto que factores externos como el tratamiento modificador de la enfermedad o el índice de masa corporal afectan a distintos tipos de células mediante la creación de patrones de metilación del ADN específicos de la célula, y se ha observado que en las vías de señalización axonal estaban presentes variaciones epigenéticas [9-11]. Un estudio de asociación de todo el epigenoma utilizando análisis de desconvolución reveló que las variaciones epigenéticas en las vías de señalización axonal estaban presentes en fases tempranas de la EM en células específicas –células T, células B y células citolíticas naturales (NK)– [12].

Un posible inconveniente de los estudios epigenéticos es el sesgo de confusión, ya que la exposición y el resultado podrían tener una causa común. Para evitarlo, se propone utilizar la metodología de aleatorización mendeliana, la cual mejora las inferencias de causalidad y podría emplearse a la hora de diseñar los ensayos clínicos [13].

Contribución de las variantes genéticas

Los estudios de asociación de genoma completo han identificado un total de 233 polimorfismos de un solo nucleótido que incrementan la susceptibilidad de EM. Entre estos polimorfismos de un solo

nucleótido está el rs7923837, localizado cerca del gen *HHEX*. En un estudio con pacientes con EM, se ha descubierto que el genotipo homocigótico AA del rs7923837 (rs7923837*AA) determina niveles bajos de expresión de ARN mensajero y aumenta la translocación nuclear de *HHEX*. Los valores más altos en algunos parámetros de respiración mitocondrial observados en pacientes estaban acentuados en los portadores de rs7923837*AA [14].

La puntuación de riesgo poligénico es una medida cuantificable para identificar grupos de personas con mayor susceptibilidad a ciertas enfermedades. En un análisis de una cohorte de 41.505 pacientes con EM y 26.703 controles, y de otra cohorte de 34 familias con un progenitor afectado y al menos un descendiente, la puntuación de riesgo poligénico fue distinta entre los pacientes y los controles (primera cohorte), y clasificó con un 72% de precisión a los hermanos afectados en cada familia (segunda cohorte). La puntuación de riesgo poligénico es una medida efectiva para identificar individuos con alto riesgo de EM tanto a nivel poblacional como intrafamiliar [15].

Subgrupos de linfocitos

Desde las fases iniciales de la EM, se infiltran en el sistema nervioso central células del sistema inmunitario adaptativo e innato, entre las que se encuentran principalmente linfocitos T CD8⁺ y linfocitos CD20⁺, y en menor medida linfocitos T CD4⁺. En la figura 1 se muestran las conclusiones derivadas de los últimos hallazgos sobre la respuesta de los linfocitos T en la EM y en el modelo animal de encefalitis autoinmunitaria experimental [16], las dianas potenciales para reducir la patogenia de los linfocitos T [17], los mecanismos de acción de los linfocitos B [18,19] y el repertorio de antígenos de los linfocitos B en pacientes aún no tratados [20]. Los avances en este ámbito son claves para comprender la patogenia de la enfermedad y desarrollar tratamientos más eficaces.

Implicación de los folículos linfoides y afectación meníngea

La inflamación meníngea es uno de componentes claves que subyace a la patología de la EM. Esta inflamación, alta en linfocitos B y compartimentada dentro de los surcos cerebrales, está relacionada con la desmielinización elevada y el daño de la sustancia gris cortical subpial adyacente. Una inflamación

meníngea alta se asocia con una pérdida neuronal cortical y una activación de microglía mayor en las capas corticales externas, cerca del límite del líquido cefalorraquídeo/pía, en comparación con las capas internas (gradiente *surface-in*) [21]. Se ha hipotetizado que los infiltrados meníngeos podrían representar una de las principales fuentes intratecales de factores inflamatorios que, liberados en el líquido cefalorraquídeo, podrían inducir o exacerbar la patología cortical [22]. En un estudio realizado con pacientes con EM remitente-recurrente sin tratamiento, se vio un patrón inflamatorio intratecal que predijo la variación en el volumen y el número de lesiones corticales en el diagnóstico y distinguió a los pacientes con alto riesgo de actividad de la enfermedad tras cuatro años con una precisión mayor del 70%. El análisis del líquido cefalorraquídeo podría permitir la estratificación de pacientes tras el diagnóstico y optimizar el manejo terapéutico [23].

Los estudios de neuroimagen que utilizan resonancia magnética de 7 T han arrojado luz también en este ámbito. Un estudio mostró que existe una correlación entre la captación leptomeníngea (marcador subrogado de la inflamación meníngea) y la pérdida neuronal tanto en la retina (medida con tomografía de coherencia óptica) como en la corteza cerebral (medida con resonancia magnética de 7 T). Los pacientes con captación leptomeníngea tenían mayor atrofia cortical y menor grosor retiniano. Además, se asoció un patrón difuso de captación leptomeníngea a una mayor rapidez en la reducción de la capa de fibras nerviosas retinianas macular [24]. En otro estudio, utilizando también resonancia magnética de 7 T, se vio que los pacientes con captación leptomeníngea presentaban un incremento en las lesiones corticales y talámicas, mientras que los que no tenían captación leptomeníngea sólo presentaban un aumento de las lesiones de la sustancia blanca [25]. Estos resultados sugieren una implicación de la inflamación meníngea en el desarrollo de la atrofia neuronal. Se destaca su posible uso como marcador subrogado en estudios que evalúen fármacos dirigidos a la inflamación meníngea y la utilidad de la tomografía de coherencia óptica para medir dicha inflamación.

Impacto de la esclerosis múltiple en las neuronas y la glía

Vulnerabilidad neuronal

El daño neuronal y la patología cortical desempeñan un papel fundamental en la progresión de la

EM. Estudios transcriptómicos [26] han mostrado que se produce un cambio selectivo de la expresión génica en ciertos subtipos de neuronas, y las neuronas excitatorias de las capas subpiales 2-3 son las que comparten el mayor nivel de vulnerabilidad cortical, con un patrón de progresión *outside-in*. Estas poblaciones de neuronas mostraron, además, un aumento de las vías genéticas relacionadas con el estrés celular, la acumulación de proteínas, el metabolismo energético y el estrés oxidativo [27].

Contribución de los oligodendrocitos y astrocitos

La contribución de los oligodendrocitos a la patología de la EM sigue siendo un enigma, pero existen evidencias que apuntan que las variaciones en su grado de heterogeneidad podrían contribuir a la enfermedad [28]. En la encefalitis autoinmunitaria experimental, se ha visto que los oligodendrocitos expresan genes implicados en la susceptibilidad a la EM, en el procesamiento y la presentación de antígenos, y en la inmunoprotección, y tienen capacidad fagocítica y propiedades inmunomoduladoras [29-31]. En un estudio analizaron la sustancia blanca *post-mortem* de cuatro personas con EM progresiva y cinco controles utilizando secuenciación del transcriptoma entero de un solo núcleo. Al comparar los perfiles transcripcionales de los oligodendrocitos en ambos grupos, vieron que la heterogeneidad oligodendrítica estaba alterada en la EM: mientras que había un descenso en las células intermedias oligo6 y oligo1, y los núcleos de las células precursoras de oligodendrocitos, había un aumento de las oligo2, oligo3, oligo5 e imOLG [32].

En relación con los astrocitos, se ha visto que una variante de riesgo genético de susceptibilidad de EM, rs7665090^G, altera la función de los astrocitos, conduciendo a un aumento de infiltración de linfocitos en el sistema nervioso central [33]. Por otra parte, la tomografía por emisión de positrones ha permitido observar que la expresión del receptor A_{2A} de adenosina perilesional en las lesiones está asociada con la progresión. Además, estudios *in vitro* muestran que la señalización del receptor A_{2A} de adenosina incrementa el daño oxidativo en los astrocitos [34]. Estos hallazgos sugieren que las respuestas intrínsecas de los astrocitos podrían ser dianas terapéuticas, fundamentalmente en la fase de progresión.

Mecanismos de remielinización

Con el objetivo de dilucidar el origen de los oligodendrocitos remielinizantes en la EM, un estudio

Novartis, Merck y Teva; T.C. ha recibido honorarios por asesoría, como conferenciante, o por apoyo en viajes de Almirall, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Teva; M.C. declara no tener conflictos de interés; L.C.F. ha recibido honorarios como ponente o moderadora, apoyo en viajes y asesoría en juntas asesoras de Biogen, Sanofi, Merck, Bayer, Novartis, Roche, Teva, Celgene, Ipsen, Biopas y Almirall; L.F. ha recibido honorarios por consultoría o conferenciante de Novartis, Biogen-Idec, Teva, Merck y Sanofi; R.G. y M.C. declaran no tener conflictos de interés; L.L. declara no tener conflictos de interés; M.L. ha recibido honorarios de Merck, Sanofi, Roche, Teva, Novartis, Bayer, Almirall, Celgene y Biogen; S.L. ha recibido honorarios por asesoría y como conferenciante de Biogen Idec, Novartis, Teva, Genzyme, Sanofi y Merck; M.L.M.G. ha recibido honorarios por asesoría y como conferenciante de Merck, Biogen, Novartis, Sanofi-Genzyme, Almirall, Bayer, Roche y Teva; J.M.L. ha recibido honorarios por realización de trabajos científicos y de consultoría de Almirall, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Merck, Novartis, Roche y Teva; M.M. declara no tener conflictos de interés; C.O.G. ha recibido honorarios por asesoría y como conferenciante de Biogen, Sanofi-Genzyme, Merck, Roche, Teva y Novartis; A.O. declara no tener conflicto de interés; J.M.P. ha recibido honorarios por asesoría en *advisory boards* y como conferenciante en reuniones, y también ha participado en ensayos clínicos u otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Actelion y Almirall; L.R.T. ha recibido honorarios por asesoría en *advisory boards* y compensación por su participación en programas educacionales, y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering; Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Almirall; L.R.P. ha recibido honorarios o pagos por participar en asesorías, colaboraciones como consultor y comunicaciones científicas, y ha recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Teva, Biogen Idec, Novartis, Merck-Serono, Genzyme, Almirall, Bayer y Roche; N.T. ha recibido honorarios por consultoría o conferenciante de Biogen Idec, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva Neuroscience y Bristol Myers; A.R.A. declara no tener conflictos de interés.

Aceptado tras revisión externa:
06.05.21.

Cómo citar este artículo:
Fernández O, Montalban X, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, Calles C, et al. XIII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2020 (I). Rev Neurol 2021; 72: 397-406. doi: 10.33588/rn.7211.2021172.

English version available at
neurologia.com

© 2021 Revista de Neurología

post mortem comparó lesiones de pacientes con EM temprana y pacientes con EM progresiva. Los resultados mostraron que la remielinización se realizó predominantemente por oligodendrocitos pre-existentes y que era más eficaz inmediatamente después de la desmielinización. Además, se detectó que las células satélite positivas a la secuencia 1 amplificada por carcinoma de mama BCAS1 en la corteza cerebral promueven la remielinización tras la desmielinización [35].

Dada la ausencia de terapias remielinizantes, los esfuerzos dirigidos a encontrar dianas terapéuticas que permitan desarrollar terapias cobran especial relevancia. En este sentido, se han identificado dos posibles dianas: la oncostatina M, un miembro de la familia de la interleucina-6, y su mediador inhibidor tisular de la metalopeptidasa 1 (TIMP-1). Mientras que la remielinización se derogó por completo en ratones con inactivación del receptor de oncostatina M (OSMR β), la sobreexpresión de oncostatina M en el sistema nervioso central crónicamente desmielinizado provocó remielinización. El TIMP-1 derivado de los astrocitos impulsó la diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos maduros *in vitro* [36].

Patología de la materia gris

El daño cortical y el de la sustancia blanca son procesos patológicos concomitantes, pero parecen no estar distribuidos exclusivamente según un patrón específico fascículo-cortical. El estudio *in vivo* de la especificidad espacial de la interdependencia entre la integridad intracortical y de la sustancia blanca sugiere que existe un mecanismo común, dependiente de la fase de la enfermedad [37]. Con el seguimiento de pacientes utilizando imágenes de resonancia magnética de 7 T, se ha visto que, en las fases iniciales de la enfermedad, las lesiones corticales afectan fundamentalmente a los surcos, seguido de las circunvoluciones; la tasa de formación de lesiones corticales es mayor en la EM secundaria progresiva que en la EM remitente-recurrente, y no hay correlación entre la acumulación de lesiones de la sustancia blanca y de la sustancia gris [38].

La desmielinización de la sustancia gris es un proceso heterogéneo que repercute en la pérdida de neuronas [26] y de densidad sináptica y cambios mitocondriales. Partiendo de la observación de que en las lesiones subpiales hay una alteración entre la relación de micro-ARN y la expresión de ciertos genes y en las rutas metabólicas, se podrían detectar los micro-ARN en el suero que regulan la expresión

génica en las lesiones corticales y utilizarlos como un marcador pronóstico del daño cortical [39]. A pesar de que la relación entre la desmielinización subpial y la pérdida neuronal no está clara, se ha postulado que hay una vulnerabilidad selectiva de neuronas corticales y de oligodendrocitos a esta desmielinización subpial, y que la pérdida neuronal es independiente de la desmielinización [39].

Un estudio con más de 1.000 pacientes con seguimiento radiológico (de 15 años) y clínico (de 19 años) ha demostrado que la atrofia comienza en la adolescencia, antes de la aparición de los síntomas, y progresa linealmente. Su aparición es independiente del momento de inicio de la EM, el diagnóstico, el género o el subtipo. Esto sugiere que las evaluaciones de la neurodegeneración deberían analizarse en relación con la edad del paciente y no con la duración de la enfermedad. Sin embargo, el estudio no incluyó a controles sanos, por lo que se desconoce la influencia del propio envejecimiento sobre la atrofia [40].

Biomarcadores

El desarrollo de biomarcadores sensibles a los cambios asociados con la EM y aplicables en la práctica clínica sigue siendo un reto. Se han identificado varios biomarcadores de conversión de síndrome clínico aislado a EM y de progresión de la discapacidad, incluyendo biomarcadores genéticos, clínicos, de fluido (líquido cefalorraquídeo y sangre) y de neuroimagen. En la tabla I se muestra un resumen de los estudios más destacados sobre biomarcadores presentados [41-44].

Avances radiológicos

Médula espinal

La médula espinal se ve frecuentemente afectada en la EM, provocando disfunción motora, autonómica y sensitiva. La importancia de la médula espinal para el diagnóstico del síndrome clínico aislado [45] y el diagnóstico diferencial de EM [46] se ha afianzado en los últimos años. Las anomalías patológicas en la médula espinal, como la desmielinización y la pérdida neuroaxonal, pueden observarse *in vivo* con imágenes de resonancia magnética. Entre los avances más recientes destacan: a) recomendaciones de protocolos estandarizados para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento [47]; b) recomendaciones sobre el uso de la atrofia espinal en

Tabla I. Estudios sobre biomarcadores de la esclerosis múltiple presentados en el ECTRIMS 2020.

Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones	
miARN en el suero y la RM [41]	Clasificar a los pacientes según los perfiles de miARN y fenotípica de RM (T2LV y BPF)	Cuantificación de T2LV y BPF de RM 1,5 T en cohorte transversal ($n = 1.088$) y longitudinal a 5 años ($n = 153$). miARN evaluado en pacientes con fenotipo en la RM estable durante dos años ($n = 98$)	<ul style="list-style-type: none"> RM: un tercio de los pacientes mostró disociación entre T2LV y gravedad de la atrofia, de forma desproporcionada en el tipo II. Sólo el tipo IV experimentó una EDSS peor. Mayor edad al inicio y una BPF más baja predijeron la conversión del fenotipo a los cinco años miARN según fenotipo: miR-22-39 y miR-345-50 (patogénicos) sobreexpresados en los tipos II y IV. miR-365-59 (protector) aumentado en el tipo I 	Los fenotipos de EM por RM con alta atrofia (con o sin inflamación continua) muestran altas tasas de conversión, lo que apoya la independencia parcial de estos procesos. El miARN es un biomarcador prometedor por su utilidad para la caracterización inmunológica, pero requiere una estandarización metodológica
Proteína τ y β -amiloide en el LCR [42]	Evaluar si la τ y la β -amiloide en el diagnóstico predicen la discapacidad temprana de la EM y si se correlacionan con marcadores radiológicos	Se recogieron variables clínicas y radiológicas en 109 pacientes (82 con EM remitente-recurrente) en el diagnóstico y durante el seguimiento. Marcadores radiológicos: > 9 lesiones en la SB en T2 y lesiones en la médula espinal	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con niveles más altos de τ en el diagnóstico desarrollaron una mayor discapacidad evaluada con la MSSS y la ARMSS No se encontraron correlaciones entre la β-amiloide y los marcadores de discapacidad temprana No se vieron diferencias entre los valores de τ o β-amiloide y las formas clínicas Hubo una tendencia (no significativa) de niveles más altos de τ y niveles más bajos de β-amiloide con mayor carga lesional de la SB en T₂ y afectación de la médula espinal 	La τ podría tener un papel como biomarcador predictivo en la identificación de la discapacidad temprana. Este es el primer estudio que informa de una correlación entre la τ y la MSSS y la ARMSS. Se desconoce el papel exacto de la τ y la β -amiloide en la fisiopatología de la EM, por lo que se necesitan estudios con un mayor seguimiento, tamaño muestral, y análisis de datos
Perfil transcriptómico [43]	Investigar el perfil transcripcional de las PBMC de los pacientes con RIS frente a CIS frente a controles	El análisis de las PBMC se obtuvo con la plataforma de secuenciación del transcriptoma entero de alto rendimiento en el RIS ($n = 14$), el CIS ($n = 26$), y los controles ($n = 16$)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con RIS y CIS se caracterizaron por 455 y 125 DEG, respectivamente. Entre los DEG asociados a CIS, 65 (52%) fueron comunes con el RIS El perfil transcripcional del RIS era alto en genes asociados con la respuesta inflamatoria y con la activación del mecanismo de receptores de reconocimiento de patrones de virus y bacterias 	El RIS y el CIS tienen un perfil transcriptómico similar asociado a la respuesta inflamatoria. El transcriptoma de las PBMC específico del RIS sugiere la ocurrencia de una infección inicial que desencadena los mecanismos inmunitarios de estadios preclínicos
GFAP, S100B, y NfL en el suero [44]	Evaluar los niveles de sGFAP, sS100B y sNfL como biomarcadores de futuros brotes en los NMOSD con acuaporina-4-IgG	Se obtuvieron 47 muestras de suero de 18 pacientes en remisión, seguidos hasta 10 años. Se estratificó a los pacientes según alta/baja concentración de GFAP (141,6 pg/mL), S100B (8,6 pg/mL) y NfL (33,9 pg/mL)	<ul style="list-style-type: none"> Niveles altos de GFAP durante la fase de remisión se asociaron a un mayor riesgo de futuros brotes y a experimentarlos antes Niveles altos de S100B y NfL durante la fase de remisión no se asociaron a un mayor riesgo de futuros brotes 	La GFAP podría ser un biomarcador pronóstico de brotes en NMOSD estable que podría guiar el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La ausencia de los NfL como marcador neural en los NMOSD refleja las diferencias en la patogenia con la EM

ARMSS: puntuación de gravedad de la esclerosis múltiple asociada a la edad; BPF: fracción parenquimatosa cerebral; CIS: síndrome clínico aislado; DEG: genes expresados diferencialmente; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; LCR, líquido cefalorraquídeo; miARN: micro-ARN; MSSS: puntuación de gravedad de la esclerosis múltiple; NfL: neurofilamentos de cadena ligera; NMOSD: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; PBMC: células mononucleares de sangre periférica; RIS: síndrome radiológico aislado; RM: resonancia magnética; SB: sustancia blanca; sGFAP: *serum levels of glial fibrillary acidic protein*; sNfL: *serum neurofilament light chain*; sS100B: *serum S100 calcium-binding protein B*; T₂LV, volumen de lesión hiperintensa en T₂. ^a Tipo I: T₂LV bajo, atrofia baja; tipo II: T₂LV alto, atrofia baja; tipo III: T₂LV bajo, atrofia alta; tipo IV: T₂LV alto, atrofia alta.

la práctica clínica [48]; c) desarrollo de métodos basados en el registro para evaluar la atrofia espinal; d) imágenes por resonancia magnética cuantitativa y multimodales para medir el daño microestructural espinal; y e) evaluación del neuroeje para comprender los cambios patológicos de la discapacidad [49]. En la figura 2 se muestran las conclusiones de la guía de consenso MAGNIMS-CMSC-NAIMS y los protocolos recomendados para realizar imágenes de resonancia magnética de la médula espinal.

La resonancia magnética medular es importante para el diagnóstico en el síndrome clínico aislado, y para el pronóstico en el síndrome radiológico aislado, el síndrome clínico aislado y las fases tempranas de la EM. En pacientes con síndrome clínico aislado, las lesiones captantes de gadolinio (Gd⁺) y en la médula espinal se asociaron con el desarrollo de EM secundaria progresiva de forma independiente. En presencia de lesiones espinales y junto con dos o más lesiones Gd⁺, había un 45% de riesgo de EM secundaria progresiva a los 15 años, mientras que,

Figura 2. Protocolo de adquisición y recomendaciones de resonancia magnética de la médula espinal. CIS: síndrome clínico aislado; DIT: diseminación en tiempo; MAGNIMS-CMSC-NAIMS: European-based Magnetic Resonance Imaging in MS-Consortium of Multiple Sclerosis Centers-North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative; PD: densidad de protón; PSIR: inversión-recuperación con un tiempo de inversión corto; STIR: recuperación de inversión de τ corta.



si no había lesiones espinales ni lesiones Gd⁺, el riesgo de EM secundaria progresiva era sólo de un 5% [50]. El volumen de médula espinal también predice la progresión. En otro estudio, cada incremento del 1% en la pérdida anual de volumen espinal se asoció a un aumento del riesgo del 28% de progresar al año siguiente [51].

Imagen de alta resolución: 7 T

Las imágenes de resonancia magnética de 7 T tienen ventajas con respecto a las de 1,5 y 3 T, como la superioridad en la claridad de la imagen, la resolución y la percepción de los detalles anatómicos. El aumento en la resolución es clave para detectar el signo de la vena central, importante para el diagnóstico, dado que se da en el 80% de los pacientes [52]. El uso de la resonancia magnética de 7 T permite, además, una mejor caracterización de las lesiones corticales [38] y talámicas [53], potenciales biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

Patrones de captación meníngea

Junto con la captación leptomeníngea, la captación de la duramadre/hoz del cerebro y la de la pared de los vasos meníngeos son otros patrones de captación meníngea, menos estudiados, pero que son identificados con resonancia magnética 3D FLAIR y que podrían contribuir a la estratificación de subgrupos de la EM. Un estudio ha mostrado que los pacientes con captación leptomeníngea, en comparación con los que no la tienen, tienen además captación en la pared de contraste vascular. La capta-

ción de la duramadre/hoz del cerebro es el patrón de realce meníngeo más frecuente en la EM y se correlaciona con la carga lesional en T₁/T₂, con el líquido cefalorraquídeo ventricular y con la atrofia cerebral de la sustancia gris [54].

Eje intestino-sistema nervioso central y microbioma

Afectación del microbioma

El estudio del microbioma es muy complejo y la investigación realizada en pacientes con EM ha sido bastante limitada. Las poblaciones bacterianas intestinales parecen ser similares en pacientes y controles en cuanto a la diversidad, mientras que la abundancia de ciertas bacterias no lo es [55]. Sin embargo, estas diferencias no son siempre consistentes entre los estudios, posiblemente debido a la variabilidad en la región geográfica de origen, la dieta, las comorbilidades, el uso de medicamentos y la edad. Se conoce muy poco sobre la relación del microbioma con el riesgo de brotes y apenas nada sobre su relación con la discapacidad. Los análisis de las principales rutas metabólicas implicadas serán clave para identificar posibles dianas de intervención. Algunos estudios muestran que la alteración de hasta nueve rutas metabólicas está asociada al riesgo de brote, y de estas, cuatro tienen que ver con el metabolismo del metano [56]. Los ensayos clínicos en curso que evalúan el efecto de la suplementación con probióticos o el trasplante de microbioma determinarán la viabilidad de estas intervenciones como modificadores de la enfermedad [56].

Sistema nervioso entérico

Actualmente, se está debatiendo si la EM comienza en el sistema nervioso central o si otros órganos periféricos, como el intestino, podrían considerarse punto de partida. Este posible cambio de paradigma está respaldado, entre otros, por un estudio que muestra que el 31,6% de los pacientes con EM refería síntomas gastrointestinales antes del diagnóstico [57].

En un estudio en encefalitis autoinmunitaria experimental, se vio que la patología del sistema nervioso entérico ocurría antes de la degeneración del sistema nervioso central, en el plexo mientérico. La patología estuvo acompañada de una motilidad intestinal reducida. Asimismo, el análisis de muestras de colon de pacientes con EM reveló una degeneración de las fibras nerviosas y una enterogliosis del

Tabla II. Estudios presentados sobre el microbioma en la esclerosis múltiple.

	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
Mirza et al [59]	Examinar el potencial funcional del microbioma intestinal mediante el análisis metagenómico de muestras de heces en la EM pediátrica	Pacientes ≤ 21 años que cumplieren criterios de McDonald y con síntomas de inicio < 18 años, sin tratamiento previo o expuestos sólo a IFN-β o AG. Se usaron Illumina NextSeq, Enzyme Commission, MetaCyc y Gene Ontology analysis	No hubo diferencias en la diversidad funcional entre la EM pediátrica frente a los controles, pero los pacientes con EM mostraron niveles más elevados en la metanogenia relacionada con arqueas, la producción de vitamina B2, la actividad viral, el metabolismo de los metales pesados y la degradación de L-glutamato; y niveles más bajos de fermentación homoláctica y degradación de carbohidratos bacterianos. Los TME afectaron a la abundancia relativa de la degradación de triptófano	Se observan diferencias en el potencial funcional del microbioma intestinal en la EM pediátrica frente a los controles en diversas vías metabólicas, incluyendo el enriquecimiento de vías relacionadas con el triptófano y el metabolismo de productos químicos industriales. La exposición a TME parece producir un enriquecimiento de las vías involucradas en la promoción de la remielinización
Smith et al [60]	Investigar la actividad de la vancomicina en la permeabilidad intestinal en el modelo animal de la EAE	Controles tratados con vancomicina y con neomicina. Se recogieron muestras en ratones adultos antes y después de inducir la EAE en los controles y en los tratados con vancomicina. Se analizó la actividad de la tripsina y su papel en la permeabilidad intestinal	La vancomicina mejoró la EAE mediante la modulación de la microbiota intestinal, de forma que los ratones tratados con vancomicina desarrollaron una enfermedad más leve y, además, preservaron la integridad de la barrera intestinal. La tripsina, modulan la función de la barrera intestinal. La vancomicina disminuye la actividad de la tripsina intestinal y disminuye la activación inmunitaria	La vancomicina conserva la integridad de la permeabilidad intestinal mediante la inhibición de la actividad de la tripsina intestinal, efecto mediado por la microbiota. La identificación de comunidades de bacterias del intestino que modulan la actividad de la tripsina podría llevar al desarrollo de fármacos para prevenir y tratar la EM
Moinfar et al [61]	Estudiar si una disbiosis intestinal promueve respuestas inflamatorias pacientes con NMOSD	Se colonizaron ratones con muestras fecales de un paciente con NMOSD no tratado, un control conviviente (HHC) y un control vehículo, y se examinó la susceptibilidad a la EAE inducida por MOG p35-55 a los 30 días tras la inmunización	La puntuación clínica media de los ratones colonizados con microbiota intestinal de NMOSD fue significativamente mayor que la de los ratones colonizados con microbiota intestinal de HHC o vehículo. La frecuencia de las células CD4+Foxp3+CD25+ disminuyó en los NMOSD y los HHC frente al control vehículo, y CD4+Foxp3+Helios+Tregs disminuyó en los NMOSD, pero no en el grupo de HHC	Los datos sugieren que la microbiota intestinal de los NMOSD aumenta la susceptibilidad a la EAE. La disminución de las Treg contribuye a la susceptibilidad a la EAE. Podrían estar implicados varios mecanismos en el empeoramiento de la EAE en los NMOSD y los HHC

AG: acetato de glatiramer; EAE: encefalitis autoinmunitaria experimental; HHC: controles sanos domésticos; IFN-β: interferón beta; MOG: glucoproteína de la mielina de oligodendrocitos; NMOSD: trastornos del espectro de neuromielitis óptica; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

plexo mientérico [58]. Aunque se necesitan estudios con más pacientes con EM, el papel del sistema nervioso entérico en otras enfermedades del sistema nervioso central, como la de Parkinson o la de Alzheimer, induce a pensar que podría haber un denominador común en los trastornos neurodegenerativos.

La tabla II describe los estudios presentados sobre el microbioma en la EM pediátrica [59], el efecto de la vancomicina en la permeabilidad intestinal en la encefalitis autoinmunitaria experimental [60] y la disbiosis intestinal en la neuromielitis óptica [61].

COVID-19

Los datos provenientes de un registro del Reino Unido han señalado que la incidencia de COVID-19 en pacientes con EM es la misma que en el resto de la población [62]. Otro estudio de registro, en este caso de Norteamérica (COViMS), vio que, cuando

los pacientes con EM se clasifican por su etnia, los pacientes con COVID-19 afroamericanos con EM eran más jóvenes, tenían más probabilidades de tener comorbilidades y tenían un mayor riesgo de peores resultados en comparación con los caucásicos, incluso después de ajustar las comorbilidades en el diagnóstico de COVID-19 [63]. Por su parte, el registro francés COVISEP identificó que la *Expanded Disability Status Scale* y la edad eran factores de riesgo independientes de COVID-19 grave, mientras que la exposición a tratamientos modificadores de la enfermedad inmunomoduladores estaba independientemente asociada a una menor gravedad de COVID-19 [64].

Utilizando la mayor cohorte internacional de personas con EM y COVID-19 disponible, se demostró una asociación entre los tratamientos modificadores de la enfermedad anti-CD20 (ocrelizumab y rituximab) y la hospitalización, el ingreso en la UCI y el uso de ventilación artificial, lo que sugiere que su uso entre pacientes con EM podría ser

un factor de riesgo de COVID-19 más grave [65]. Sin embargo, los datos provenientes del programa de farmacovigilancia del ocrelizumab mostraron que la mortalidad de los pacientes tratados con este fármaco (5,5%) es superponible a la observada en la población general, y en los registros de COVID-19 y EM, como el COViMS [66].

Por último, se ha identificado un aumento de la autoinmunidad humoral en el líquido cefalorraquídeo y el plasma en pacientes con COVID-19 que presentan alteraciones neurológicas, aunque su significado patogénico es desconocido [67].

Conclusiones

En esta última edición del Post-ECTRIMS se presentaron los avances realizados en la comprensión de los mecanismos que subyacen al inicio y durante el desarrollo de la EM, así como el papel del epigenoma como mediador del efecto de las variables externas. A pesar de los descubrimientos realizados, el sustrato patológico de la EM, y la relación entre inflamación, desmielinización y neurodegeneración continúan siendo una incógnita. En cuanto a la remielinización, se ha visto que si se realiza por oligodendrocitos preexistentes, es más eficaz que si se realiza por los de nueva formación. Gracias al uso de imágenes de resonancia magnética de 7 T, se ha visto que existe una correlación entre la captación leptomeníngea y la pérdida neuronal cortical y talámica, además de la sustancia blanca, y que la atrofia comienza ya en la adolescencia. Como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad se destacan el análisis de micro-ARN, la proteína τ y el perfil transcriptómico. Aún se desconoce si hay una firma específica de la microbiota en la EM, aunque cada vez es más evidente que está implicada en varios aspectos de la enfermedad.

La incidencia y la gravedad de la COVID-19 en pacientes con EM son similares a las de la población general. Los pacientes tratados con anti-CD20 parecen tener un riesgo de COVID-19 más grave, por lo que habría que tenerlo en cuenta a la hora de iniciar o modificar el tratamiento a los pacientes.

Bibliografía

- Munger K. Environmental exposures and MS risk. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Hedstrom A. Modifiable lifestyle risk factors in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Filippatou AG, Lambe J, Sotirchos ES, Fitzgerald KC, Aston A, Murphy OC, et al. Association of body mass index with longitudinal rates of retinal atrophy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26: 843-54.
- Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, Cutter G, Marrie RA. Comorbidity is associated with disease activity in MS. Findings from the CombiRx trial. *Neurology* 2020; 95: e446-56.
- Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, Stark W, Röbl M, Gärtner J, et al. Association of obesity with multiple sclerosis risk and response to first-line disease modifying drugs in children. *JAMA Neurol* 2019; 76: 156-65.
- Marrie R. Obesity and metabolic syndrome in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Bonacchi R. Cardiovascular risk factors affect brain volume in young MS patients. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Ziaei A, Lavery A, Adams C, Casper T, Roalstad S, Candee M, et al. Evidence for an interaction between ozone pollution and HLA-DRB1*15 alleles in pediatric multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Ntranos A, Ntranos V, Bonnefil V, Liu J, Kim-Schulze S, He Y, et al. Fumarates target the metabolic-epigenetic interplay of brain-homing T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 647-61.
- Castro K, Ntranos A, Amatruda M, Petracca M, Kosa P, Chen EY, et al. Body mass index in multiple sclerosis modulates ceramide-induced DNA methylation and disease course. *EBioMedicine* 2019; 43: 392-410.
- Casaccia P. The epigenome and multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Lea R, Xavier A, Maltby V, Burnard S, Taylor B, Lucas R, et al. Deconvolution of epigenetic profiles reveals blood cell-specific pathways associated with early stage Multiple Sclerosis in the AusImmune Study. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Richards B. Mendelian Randomization in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Urcelay E, López-Cotarelo P, González-Jiménez A, Casanova I, Benito YA, García-Domínguez J, et al. Functional changes associated to the Multiple Sclerosis risk polymorphism in the HHEX gene. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Shams H, Shao X, Santaniello A, Kirkish G, Patsopoulos N, Hauser S, et al. Polygenic risk score analysis in multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Saligrama N. Lymphocyte subsets and their opposing response in EAE and MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Wasser B. GlcNAc-signaling as a new target to reduce T cell pathogenicity in the CNS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Bennett J. Mechanisms of action of B cells. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Häusler D. B cells regulate chronic CNS inflammation in an IL-10-dependent manner. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Loudermilk R. The antigenic repertoire of CSF-derived B cells in early untreated multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Magliozzi R. Presentation 01. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJ, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 147-58.
- Magliozzi R, Scalfari A, Pisani AI, Ziccardi S, Marastoni D, Pizzini FB, et al. The CSF profile linked to cortical damage predicts multiple sclerosis activity. *Ann Neurol* 2020; 88: 562-73.
- Harrison D. Association of retinal atrophy with cortical lesions and leptomeningeal enhancement in multiple sclerosis on 7T MRI. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- Zurawski J, Jalkh Y, Tauhid S, Chu R, Healy B, Weiner H, et al. 7T MRI cerebral leptomeningeal enhancement predicts gray and white matter lesion accumulation one year later in relapsing-remitting multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
- 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.
27. Schirmer L. Neuronal vulnerability in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 28. Castelo-Branco G. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 29. Falcão AM, van Bruggen D, Marques S, Meijer M, Jäkel S, Agirre E, et al. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nature Medicine*. 2018; 24: 1837-44.
 30. Kirby L, Jin J, Cardona JG, Smith MD, Martin KA, Wang J, et al. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun* 2019; 10: 3887.
 31. Fernández-Castañeda A, Chappell MS, Rosen DA, Seki SM, Beiter RM, Johanson DM, et al. The active contribution of OPCs to neuroinflammation is mediated by LRP1. *Acta Neuropathol* 2020; 139: 365-82.
 32. 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.
 33. Ponath G, Lincoln MR, Levine-Ritterman M, Park C, Dahlawi S, Mubarak M, et al. Enhanced astrocyte responses are driven by a genetic risk allele associated with multiple sclerosis. *Nat Commun* 2018; 9: 5337.
 34. Pitt D. Contribution of astrocyte responses to MS pathogenesis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 35. Van Der Meer F, Nessler S, Lagumersindez-Denis N, Wrzosa A, Winkler C, Nau-Gietz C, et al. Remyelinating satellite oligodendrocytes provide a rescue strategy to protect neurons after cortical demyelination in multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 36. Houben E, Janssens K, Hermans D, Vandooren J, Van den Haute C, Schepers M, et al. Oncostatin M-induced astrocytic tissue inhibitor of metalloproteinases-1 drives remyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 5028-38.
 37. Louapre C, Govindarajan ST, Gianni C, Cohen-Adad J, Gregory MD, Nielsen AS, et al. Is the relationship between cortical and white matter pathologic changes in multiple sclerosis spatially specific? A multimodal 7-T and 3-T MR imaging study with surface and tract-based analysis. *Radiology* 2016; 278: 524-35.
 38. Treaba CA, Granberg TE, Sormani MP, Herranz E, Ouellette RA, Louapre C, et al. Longitudinal characterization of cortical lesion development and evolution in multiple sclerosis with 7.0-T MRI. *Radiology* 2019; 291: 740-9.
 39. Dutta R. Pathological correlates of grey matter demyelination in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 40. Stawiarz L, Granberg T, Manouchehrinia A, Hagel E, Hillert J, Forsberg L. Cortical atrophy in multiple sclerosis may start at puberty. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 41. Hemond C, Healy B, Tauhid S, Mazzola M, Quintana F, Gandhi R, et al. MRI Phenotypes and miRNA Signatures in MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 42. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, Naldi P, Cantello R, Dianzani U, et al. Biomarkers of neurodegeneration, in particular Tau protein, may predict early disability in Multiple Sclerosis patients. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 43. Gurevich M, Golan M, Zilkha-Falb R, Sonis P, Magalashvili D, Dolev M, et al. Evidence for infection triggering mechanism in blood transcriptional profile of Radiologically isolated syndrome. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 44. Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Maceski A, Nakamura Y, Masaki K, et al. Serum glial fibrillary acidic protein, but not S100B or neurofilament light chain predicts future relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 45. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
 46. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinschenker BG. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol* 2019; 18: 185-97.
 47. Saslow L, Li DKB, Halper J, Banwell B, Barkhof F, Barlow L, et al. An international standardized magnetic resonance imaging protocol for diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis: advocacy, dissemination, and implementation strategies. *Int J MS Care* 2020; 22: 226-32.
 48. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 171-82.
 49. Ciccarelli O. Spinal cord imaging. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 50. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2276-87.
 51. Tsagkas C, Magon S, Gaetano L, Pezold S, Naegelin Y, Amann M, et al. Spinal cord volume loss: a marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 91: e349-58.
 52. Sati P. 7-tesla high-resolution imaging of the MS brain. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 53. Mehndiratta A, Treaba CA, Barletta V, Herranz E, Ouellette R, Sloane JA, et al. Characterization of thalamic lesions and their correlates in multiple sclerosis by ultra-high-field MRI. *Mult Scler* 2021; 27: 674-83.
 54. Hildesheim F, Ramasamy D, Bergsland N, Jakimovski D, Dwyer M, Hojnacki D, et al. Leptomeningeal, dura mater and meningeal vessel wall enhancements in multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 55. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 10719-24.
 56. Waubant E. The microbiome in adult and pediatric MS. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 57. Almeida MN, Silvernale C, Kuo B, Staller K. Bowel symptoms predate the diagnosis among many patients with multiple sclerosis: a 14-year cohort study. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13592.
 58. Kürten S. The enteric nervous system as a potential autoimmune target in multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 59. Mirza A, Zhu F, Knox N, Forbes J, Van Domselaar G, Bernstein C, et al. Functional survey of the pediatric multiple sclerosis microbiome ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 60. Smith E, Tankou S. Effect of vancomycin on intestinal permeability during experimental autoimmune encephalomyelitis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 61. Moïfar Z, Sagan S, Spencer C, Turnbaugh J, Cree B, Baranzini S, et al. Gut dysbiosis in neuromyelitis optica promotes CNS autoimmunity. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 62. Evangelou N, Das Nair R, Hunter R, Tuite-Dalton K, Coles A, Dobson R, et al. COVID-19 in people with MS: a large community-based study of the UK MS Register. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 63. Salter A, Cutter G, Fox R, Halper J, Bebo B, Kanellis P, et al. Comparison of COVID-19 outcomes between racial groups in the COViMS registry. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 64. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
 65. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, Rijke N, Hillert J, Walton C, et al. First results of the COVID-19 in MS global data sharing initiative suggest anti-CD20 DMTs are

- associated with worse COVID-19 outcomes. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
66. Hughes R, Fitovski K, Whitley L, Jessop N, Schneble H, Muros-Le Rouzic E, et al. COVID-19 in persons with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: pharmacovigilance update. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.
67. Bartley C, Farhadian S, Ngo T, Phiney B, Salemi M, Dandekar R, et al. Evidence of an increased burden of humoral autoimmunity in the CSF and plasma of COVID-19 patients with comorbid neurologic dysfunction. ECTRIMS-ACRIMS; Virtual 2020.

13th Post-ECTRIMS Meeting: review of the new developments presented at the 2020 ECTRIMS Congress (I)

Introduction. For more than a decade, following the ECTRIMS Congress, the Post-ECTRIMS Meeting has been held in Spain, where neurologists with expertise in multiple sclerosis (MS) from all over the country meet to review the most relevant latest developments presented at the ECTRIMS congress (on this occasion held together with ACRIMS).

Aim. This article, published in two parts, summarises the presentations that took place at the Post-ECTRIMS Meeting, held online on 16 and 17 October 2020.

Development. This first part includes the latest results regarding the impact of the environment and lifestyle on risk of MS and its clinical course, and the role of epigenetics and genetic factors on these processes. Findings from preclinical and clinical research on the lymphocyte subtypes identified and the involvement of lymphoid follicles and meningeal involvement in the disease are discussed. Changes in brain structure are addressed at the microscopic and macroscopic levels, including results from high-resolution imaging techniques. The latest advances on biomarkers for the diagnosis and prognosis of MS, and on the involvement of the microbiome in these patients are also reported. Finally, results from patient registries on the impact of COVID-19 in MS patients are outlined.

Conclusions. There have been new data on MS risk factors, the impact of MS at the cellular and structural level, the role of the microbiome in the disease, biomarkers, and the relationship between COVID-19 and MS.

Keywords. ACRIMS. Congress. ECTRIMS. MS. Multiple sclerosis. Post-ECTRIMS.