



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2018

***Biomarcadores en Esclerosis
Múltiple***

Autoras:

- Adriana Martínez Sánchez
- María de las Mercedes Medina Rodríguez

Tutora:

- Marita Hernández Garrido

1- RESUMEN	pág. 3
2- INTRODUCCIÓN	
2.1 Esclerosis múltiple (EM). Generalidades. Clasificación de los distintos tipos de EM. Manifestaciones clínicas y pronóstico. Diagnóstico y tratamiento.	pág. 3
2.2 Biomarcadores.	pág. 6
2.3 Biomarcadores en EM.	pág. 6
3- OBJETIVO/S	pág. 8
4- METODOLOGÍA	pág. 8
5- RESULTADOS	
5.1 Biomarcadores en las “ómicas”.	pág. 9
5.1.1 Transcriptómica.	pág. 10
5.1.2 Lipidómica.	pág. 12
5.1.3 Proteómica.	pág. 14
6- DISCUSIÓN	pág. 22
7- CONCLUSIONES	pág. 24
8- BIBLIOGRAFÍA	pág. 25
9- ANEXO Y TABLAS	pág. 33

1. RESUMEN

En esta memoria se lleva a cabo una revisión sistemática de artículos sobre Biomarcadores en Esclerosis Múltiple. Los biomarcadores encontrados, se clasifican y agrupan, dando lugar a unas tablas-guía que podrían ayudar al profesional a la hora de establecer un método objetivo de diagnóstico, seguimiento, pronóstico y de respuesta al tratamiento en la EM.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Esclerosis múltiple. Generalidades. Clasificación de los distintos tipos de EM. Manifestaciones clínicas y pronóstico. Diagnóstico y tratamiento.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que se presenta en individuos genéticamente susceptibles y que involucra a factores inmunológicos. (1)

En esta enfermedad, la mielina se pierde en múltiples áreas, dejando en ocasiones zonas de esclerosis. Ello provoca que la habilidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos desde y al cerebro se interrumpa y aparezcan los síntomas.

Es una de las enfermedades neurológicas más comunes entre la población mundial de 20 a 30 años. El curso de la EM puede variar mucho de una persona a otra y se da con más del doble de frecuencia en el sexo femenino (2). Hasta ahora, no se conoce su causa ni su cura.

Tipos de EM:

Se describen los distintos tipos de EM en una tabla comparativa:

TIPOS DE EM

Características	EM remitente-recurrente	EM secundaria-progresiva	EM primaria-progresiva	EM progresiva-recidivante
<i>Incidencia aprox. según la sociedad de EM (3)</i>	>80%	25-30% (después de EMRR)	10-15%	Atípica – 3%
<i>Brotos</i>	Imprevisibles.	Después de la fase remitente-recurrente. Remisiones poco importantes	No definidos.	Brotos agudos bien definidos.
<i>Progresión</i>	No progresa entre las recidivas.	Empeoramiento o persistencia de la discapacidad.	Comienzo lento, ausencia de remisión intermedia.	Progresión continua.
<i>Sintomatología</i>	Síntomas en cualquier momento. Duración variable.	Fases de estabilidad de síntomas.	Fases de estabilidad de ocasionales mejorías transitorias	Con o sin recuperación completa.

Aunque no es propiamente un tipo de EM, incluimos aquí el Síndrome Clínico Aislado (SCA), que es el primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante. Normalmente es el evento inicial en el que se expresa la EM, sin embargo, no siempre ocurre, pudiendo evolucionar o no a dicha enfermedad (4).

Manifestaciones clínicas y pronóstico:

Los síntomas de la EM dependerán de las localizaciones de las placas. Las manifestaciones son neurológicas y los trastornos transitorios más frecuentes en la esclerosis múltiple son distonías, trastornos de visión, pérdida de habilidad, disestesias, dolor, fatiga, problemas de equilibrio, dificultad para caminar y tristeza o depresión. Otros trastornos menos frecuentes son las alteraciones vasomotoras, neuralgias, trastornos del sueño, incontinencia, disfunción sexual y espasticidad (5) .

Diagnóstico y tratamiento:

Se trata de una enfermedad con un diagnóstico complejo, cuya base es clínica, basándose en tres criterios fundamentales: diseminación temporal de las lesiones, diseminación espacial y la exclusión de otras enfermedades.

Se puede apoyar en pruebas complementarias para determinar el diagnóstico, como es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), con la cual podemos localizar las lesiones y medirlas, para así poder comparar en otro momento si la lesión ha modificado su tamaño o si han aparecido nuevas lesiones (6,7). Además, existe la posibilidad de tomar una muestra de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), que serviría para descartar otras enfermedades con síntomas similares a los que produce la EM, como puede ser la Neuromielitis Óptica o la Encefalomiелitis Aguda Diseminada del adulto (8). Por último, los estudios de conductividad nerviosa (potenciales evocados) de los nervios óptico, sensoriales y motores proporcionan pruebas de la existencia de esta enfermedad (9).

En cuanto al tratamiento, se han encontrado varios fármacos eficaces en el tratamiento de los brotes, acelerando la recuperación del paciente tras estos, frenando el desarrollo de la enfermedad y combatiendo los síntomas. Estos fármacos se engloban como Terapias Modificadoras de la Enfermedad (DMT – Disease Modifying Therapies- en inglés). Son fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, que interfieren en la respuesta inmunitaria del paciente para reducir la aparición de nuevos brotes de la enfermedad.

La variante remitente-recurrente tiene varios tratamientos aprobados por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, entre los que encontramos el Fingolimod (10) y otras opciones de terapia que incluyen fármacos como el interferón beta, acetato de glatiramer (11), dimetilfumarato (12), teriflunomida (13,14), natalizumab (15), alemtuzumab (16) o la mitoxantrona (17,18). En 2017, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también cuenta con estas terapias para el tratamiento de la EM(19).

El Ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal, es el único aprobado por la FDA y por la EMA para el tratamiento de la EMPP (20).

En general, en todos los tipos de EM el tratamiento de los síntomas consiste en la rehabilitación (21), llevada a cabo principalmente desde terapia ocupacional, fisioterapia (22) y logopedia, pudiéndose realizar también intervenciones dietéticas.

2.2 Biomarcadores.

Existen múltiples acepciones para definir el término, según la OMS se definen como “cualquier sustancia, estructura o proceso, que puede ser medible o cuantificable en el cuerpo (también aplicable a sus productos) y que sirve para predecir la incidencia de una enfermedad.” Esta misma organización posteriormente incluye que el biomarcador debe servir también para “predecir el efecto de determinados tratamientos, intervenciones e incluso el efecto de la exposición al medio ambiente” (23) .

Las características que debe tener un biomarcador para ser útil son objetividad, cuantificación y reproducibilidad. Su capacidad para poder sustituir a una valoración clínica vendrá dada por su validez y relevancia. En la actualidad, su empleo es todavía muy limitado y está en periodo de desarrollo, con el objetivo de que en un futuro su determinación sea tan útil en el diagnóstico de una enfermedad como la clínica (24).

2.3 Biomarcadores en EM.

Hasta el momento, los marcadores que se establecen en el diagnóstico y seguimiento de la EM son las lesiones observadas en imágenes de RMN, que proporcionan información al profesional sanitario para la toma de decisiones. Esta técnica tiene sus limitaciones, especialmente en el diagnóstico, pues en los SCA no se identifican siempre estas lesiones características, lo que podría retrasar el diagnóstico. Además, actualmente también se llevan a cabo encuestas que se componen de una Escala de Discapacidad Expandida

(EDSS), que recoge la percepción subjetiva del paciente de su enfermedad, que luego genera según su puntuación una Escala de Severidad de EM ajustada a la edad (ARMSS) (25), que en cierto modo dirigen la manera de proceder del profesional.

En este aspecto, los biomarcadores pueden servir para clasificar la enfermedad, para monitorizar su tratamiento y para conocer la evolución de cada paciente sin tener que someterlo a pruebas de imagen como único recurso, y siendo ésta una manera más objetiva que la entrevista para la Escala de Discapacidad Expandida (EDSS).

Además, otros biomarcadores podrían ayudar al diagnóstico de una manera más objetiva de la enfermedad, haciendo posible una rápida detección que permita una actuación temprana para evitar el desarrollo de las lesiones, así como la clínica de la enfermedad. Por ejemplo, existen estudios realizados ante un SCA, que intentan abordar la progresión de éste hacia una EM, y así conocer los factores de riesgo para que esto suceda. El análisis en LCR y/o sangre de determinadas familias de biomarcadores relacionadas con el daño axonal, podría ser utilizado como predictor de un mayor riesgo de conversión o de padecer un tipo más agresivo de EM en términos de progresión más rápida o de una mayor discapacidad (26).

Asimismo, si tenemos biomarcadores que permitan detectar población de riesgo, podríamos, en la medida de lo posible, prevenir la EM y anticiparnos o tratar de forma rápida para disminuir las lesiones y sus consecuencias.

Como ya se ha mencionado, actualmente la única herramienta diagnóstica y de seguimiento/evolución para la EM son las imágenes que nos aporta el estudio radiológico mediante RMN para objetivar el tamaño de las lesiones antiguas y controlar la aparición de nuevas lesiones. El gasto de esta prueba ha aumentado considerablemente en los últimos años, así como su indicación (27). Basar el seguimiento de un paciente crónico como uno con EM en la resonancia puede llevar a un costo demasiado elevado, por ello los biomarcadores podrían ser un complemento que indicara el estado del paciente, no sólo a más bajo costo, sino también con un valor más predictivo;

por las características del propio marcador y/o por la posibilidad de realizar detecciones más frecuentes que por resonancia.

Por todo ello es importante ampliar los conocimientos sobre los biomarcadores en la EM, además gracias a ellos podríamos actuar en prevención o frenar el curso de esta enfermedad tan incapacitante.

3. OBJETIVO/S

Nos proponemos una revisión a modo de guía de los biomarcadores descubiertos hasta el momento y su empleo actual, así como su posible potencial para el diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la EM.

Este trabajo pretende también recalcar la importancia de la investigación que facilite el descubrimiento de nuevos biomarcadores para la EM.

4. METODOLOGÍA

Para desarrollar este trabajo hemos buscado artículos y revisiones principalmente en dos bases de datos: Cochrane Library y Medline NCBI mediante sus buscadores, Embase y Pubmed respectivamente. Mediante la búsqueda en las páginas que se detallan a continuación:

- <http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Los criterios que establecemos para la búsqueda son los siguientes: artículos/revisiones desde el año 2002 hasta mayo de 2018, con posibilidad de acceder al documento completo y con la particularidad de que hayan sido realizados en humanos.

Las palabras clave que se han utilizado son: biomarcador, esclerosis múltiple, líquido cefalorraquídeo, miRNA, bandas oligoclonales, neurofilamentos, vitamina D, biomarcadores de inflamación, degeneración, sistema nervioso central, suero

5. RESULTADOS

5.1. Biomarcadores en las ómicas.

Los biomarcadores se pueden clasificar de diversas maneras como, por ejemplo; según su naturaleza molecular, su lugar de detección y su papel en la EM.

De la clasificación según su naturaleza molecular deriva la clasificación según la “-ómica”, pues los biomarcadores que encontramos encuadran dependiendo de dicha naturaleza en la transcriptómica, proteómica y lipidómica (tabla 1).

Por otra parte, si atendemos a su lugar de detección, en EM y hasta la fecha, los biomarcadores pueden ser objetivados tanto en LCR como en suero (tabla 2, gráfico 1).

Por último, si clasificamos los biomarcadores según el papel que desempeñan, tendríamos marcadores de diagnóstico, pronóstico, seguimiento y respuesta al tratamiento entre otras utilidades (tablas 3 y 5, gráfico 2).

ÓMICA	BIOMARCADORES	LUGAR DETECCIÓN	TIPO DE MARCADOR							VALORES EN EM	REFERENCIAS		
			DIAGNÓSTICO	RIESGO	PROGRESIÓN	PRONÓSTICO	RESPUESTA	ALTTTO	DISCAPACIDAD			ACTIVIDAD	
TRANSCRIPTÓMICA	miRNA-150	LCR/Suero	(29)(31)		(31)			(31)				Aumentan	(29)(30)(31)
	miRNA-219	LCR/Suero	(34)									Disminuyen	(32)(33)(34)
LIPIDÓMICA	Dihidroesfingosina	Suero	(35,36)									Disminuyen	(35)(36)
	Esfingosina	Suero	(35,36)									Disminuyen	(35)(36)
	Lipid 654	Suero	(37)									Disminuyen	(37)
	Lipoproteínas HDL/A	Suero	(35,38)									Aumentan	(35)(38)
	Vitamina D	Suero		(41)		(40,41)						Disminuyen	(39)(40)(41)(42)
PROTEÓMICA	Albumina	Suero	(44)									Disminuyen	(43)(44)
	Anticuerpo Anti-virus	LCR/Suero	(46,47)	(45)								Aumentan	(45)(46)(47)
	BOC	LCR/Suero	(50)		(51,53)	(52)						Aumentan	(48)(49)(50)(51)(52)(53)
	CD 163	LCR/Suero	(55,56)									Aumentan	(54)(55)(56)
	Cistatina C	LCR			(26,57)						(26)	Aumentan	(26)(57)
	Complemento C3 y C	LCR/Suero	(58)				(59)		(58,59)			Aumentan	(58)(59)
	Fentúina A	LCR	(61)				(49)			(61)		Aumentan	(49)(60)(61)
	GFAP	LCR	(63)						(49)			Aumentan	(49)(62)(63)
	IL-13	LCR/Suero	(49)		(64)		(65)			(49)		Aumentan	(49)(64)(65)
	IL1-ra	Suero	(66)				(67)			(66)		Aumentan	(66)(67)
Neurofilamentos	LCR/Suero	(69)		(68,69)	(26)				(55)		Aumentan	(26)(55)(68)(69)	
Osteopontina	LCR					(49)			(71)		Aumentan	(49)(70)(71)	
Proteína TAU	LCR	(26)							(73)		Aumentan	(26)(72)(73)	

Tabla 5. Tabla resumen de resultados.

En esta memoria, se ha empleado la clasificación -ómica para organizar el manuscrito, ya que consideramos que es la clasificación que permite abordar de forma más detallada cada una de las moléculas. Se encuentran ordenadas alfabéticamente y en todas se indica el lugar de detección: sangre y/o LCR.

En función de la literatura disponible, se ha efectuado la división en tres grupos principales, a los cuales pertenecen los biomarcadores que se encuentran recopilados. Estos son transcriptómica, lipidómica y proteómica.

Dentro de cada grupo de biomarcadores, se especificará su posible utilidad principal, su origen o lugar de detección y si existiera una posible implicación con el tratamiento a nivel de una correlación entre la respuesta positiva al tratamiento y la variación en los niveles de biomarcador detectado.

Como resultado final generamos las tablas que mencionamos anteriormente, en las que se combinan todas las clasificaciones para facilitar la búsqueda de un aspecto concreto.

5.1.1 Transcriptómica.

Consiste en la detección y comparación de RNA libre o celular.

Un miRNA es una molécula de RNA de una veintena de nucleótidos, no codificante, a menudo implicado en la regulación postranscripcional de la expresión génica y que afecta tanto a la estabilidad como a la traducción de los RNA mensajeros (28).

Debido a ciertas características como su estabilidad y especificidad se han convertido en candidatos para biomarcadores (29).

En EM se ha encontrado que existen niveles de expresión de miRNA desregulados en sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido de sustancia blanca, lo que podría evidenciar una relación entre los niveles encontrados de estos y la enfermedad (29).

miRNA-150

El miRNA-150 juega un papel regulador esencial en la hematopoyesis y tumorigénesis por lo que está siendo estudiado como posible biomarcador para otras enfermedades (30). En EM, el miRNA-150 se encuentra tanto en LCR como en sangre de los pacientes. Hay estudios que proporcionan evidencia de

que el hallazgo de esta molécula circulante en LCR distingue a pacientes con EM de otras afecciones neurológicas tanto inflamatorias como no inflamatorias (31). Además, se encontraron niveles más elevados de este biomarcador en pacientes que progresaron de un SCA a EM que en aquellos que no lo hicieron, por lo que una posible utilidad es en la predicción del riesgo de desarrollo de la enfermedad tras un SCA (31). De ello deriva la conclusión de su utilidad en el diagnóstico precoz.

Por otra parte, como ventaja de este biomarcador, destaca que, a diferencia de otros biomarcadores, no se ve afectado por la dinámica de la enfermedad. Independiente de las fluctuaciones propias de la enfermedad (recaída y remisión), miRNA-150 estará presente, lo que por consiguiente permitirá evitar la detección de falsos negativos cuando se trate de un periodo de remisión de la enfermedad (31).

Por último, se ha demostrado también su papel con respecto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que tras la administración de natalizumab, se objetivó una reducción de los niveles de miRNA-150 en LCR de los pacientes. De igual manera sucedió tras la administración de fingolimod como tratamiento, con la diferencia de que esta vez la reducción se objetivó en plasma (31).

miRNA-219

Como la molécula anteriormente descrita, el miRNA-219 se ha vinculado a la vía tumoral. Recientemente se ha propuesto que su regulación positiva funciona como un supresor tumoral, por ejemplo en glioma (32).

Además, el miRNA-219 se encuentra muy relacionado con la neurodegeneración, concretamente con la enfermedad de Alzheimer. Tanto en esta enfermedad como en la tauopatía primaria relacionada con la edad, se produce una acumulación de proteína tau; se cree que la disminución en LCR de este miRNA contribuye a la neurotoxicidad tau, mientras que su sobreexpresión anula sus efectos tóxicos. (33).

La disminución de la expresión de miRNA-219 tanto en la sustancia blanca

como en las lesiones de la sustancia gris, se ha relacionado con una utilidad diagnóstica de la EM y se puede encontrar tanto en LCR como en sangre (34).

5.1.2 Lipidómica.

Consiste en el estudio a gran escala de los lípidos, rutas e interacciones de los lípidos celulares en los sistemas biológicos.

Para este estudio completo del lipidoma son fundamentales los avances en espectrometría de masas. Gracias a estos estudios se han podido corroborar múltiples funciones de los lípidos, más allá de las clásicas energéticas y estructurales, así como su modulación en situaciones patológicas como la EM.

Esfingosina y dihidroesfingosina

La esfingosina es un aminoalcohol que al unirse a los ácidos grasos forma ceramidas, que conforman la unidad estructural de los esfingolípidos. Se ha descubierto que la concentración de estos compuestos en suero es significativamente más baja en los pacientes afectados de EM comparado con el grupo control, pero sin diferencias significativas entre tipos de EM (35,36).

Lipid 654

El análisis de la microbiota está surgiendo con fuerza en muchas enfermedades, entre ellas la EM. Ante este hecho, Farrokhi et. al. investigan y encuentran un lipodipéptido, el Lipid 654, producido por bacterias comensales de la boca y del tracto gastrointestinal que se halla en el suero de la población a estudio, variando los niveles en los distintos grupos. Comparando dichos niveles en el suero de los enfermos de EM con los del grupo sano, encuentran unos valores mucho menores en el grupo de EM, siendo una diferencia consistente y estadísticamente significativa, con una muy elevada especificidad y sensibilidad. Sin embargo, al comparar los dos tipos de EM, no resulta en una diferencia significativa ni correlación entre valores y enfermedad, de modo que

pudiendo ser útil en el diagnóstico de la enfermedad, no serviría para diferenciar entre sus tipos (37).

Lipoproteínas

Las lipoproteínas tienen un papel en la respuesta inmune del organismo. Entre ellas destaca la HDL, la cual interviene en la respuesta inmune por sus propiedades antiinflamatorias, concretamente, se ha descrito un papel antiinflamatorio en SNC de la Apolipoproteína A-I asociada al HDL. Jorissen et. al. comparan los perfiles de lipoproteínas en un grupo de pacientes de EMRR, otro de EM progresiva y un grupo control, usando espectroscopia de RMN y describen una alteración funcional del HDL en el grupo de pacientes de EM del tipo RR; más específicamente, en aquellos con un bajo IMC ($\leq 23 \text{ kg/m}^2$). Además, en la misma línea de investigación, analizando el mRNA del grupo control y de los pacientes de EMRR, encuentran un déficit de expresión del transportador ABCG1 (ATP-binding cassette transporter G1) en monocitos en este último grupo (38), que condiciona un defecto en el metabolismo del colesterol, también por otras vías (35), por lo que su nivel se puede encontrar elevado en sangre. Se concluye que estos dos hechos podrían contribuir a la progresión de la enfermedad (38).

Vitamina D

La vitamina D tiene diversas funciones en el organismo, siendo la más conocida su acción en la homeostasis del calcio. Además, se ha demostrado una acción en el sistema inmune, implicándola en algunas enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, la Artritis Reumatoide y la propia Esclerosis Múltiple entre otras (39).

La vitamina D ha cobrado importancia en la clínica en los últimos años, es común encontrar valores deficientes tanto en población con EM como en la sana. El nivel que determina una carencia de vitamina D, según consenso es un nivel de $<50 \text{ nmol/L}$ (aprox. 20 ng/mL) (40). Se sabe que los niveles de

vitamina D en sangre vienen dados principalmente por la exposición solar, pasando el aporte exógeno (alimenticio) desapercibido (40,41). Se ha comprobado además, como reporta Koduah et al., que hay evidencia de una diferencia estacional en el riesgo de desarrollar EM, siendo mayor el riesgo en aquellas personas que han nacido en primavera, debido en cierta medida a que la limitada exposición intraútero a los rayos ultravioleta afecta a los niveles fetales de vitamina D (41). Además, diversos estudios y revisiones sobre el papel de la vitamina D en la EM, defienden un efecto protector cuando esta se encuentra en unos niveles dentro del rango de la normalidad o su beneficio al suplementar el tratamiento con ella, de modo que se puede hablar de un efecto profiláctico y/o terapéutico de la vitamina D como coadyuvante al tratamiento de la EM (42).

De esta manera, encontramos que existe evidencia de que niveles mayores de esta vitamina se relacionan inversamente con la clínica de la enfermedad y su sintomatología, de modo que se traducen en una menor progresión clínica de la enfermedad, con la objetivación de menores lesiones en RMN y menores tasas de recaídas (41). Podríamos hablar de un efecto protector de la vitamina D en la EM, así como la posible suplementación de la misma en el tratamiento (40).

5.1.3 Proteómica.

Consiste en el estudio del conjunto de proteínas que se expresan en una célula o tejido bajo unas condiciones dadas, que es lo que se conoce como proteoma.

La identificación de proteínas o péptidos en cualquier parte del organismo permite en muchas ocasiones relacionarlos con determinadas patologías incluso antes de que estas se desarrollen clínicamente.

Dentro de este apartado abordamos algunas de las moléculas de naturaleza proteica que se relacionan de alguna manera con la EM, ya sean diagnósticas, pronósticas o que indiquen una respuesta al tratamiento.

Albúmina

Se ha observado que la albúmina, la proteína más abundante del plasma, se encuentra relacionada con la neuroinflamación. En EM es común la disrupción de la barrera hematoencefálica, lo que favorece la entrada de albúmina al SNC provocando una liberación de mediadores proinflamatorios (43).

Se estudia su relación con la enfermedad, encontrándose una evidencia de niveles en suero disminuidos en pacientes con respecto a controles y además una vinculación entre los niveles de albúmina y el tipo de EM, siendo éstos menores en las formas progresivas en comparación con la EMRR (44).

Anticuerpos anti-virus de Epstein-Barr

Se ha relacionado la infección del virus de Epstein-Barr con la patogenia de la EM, constituyendo un factor de riesgo. Títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr son factores de riesgo para la esclerosis múltiple (EM), pero la fuerza y la consistencia de esta asociación no están bien caracterizadas. No obstante, hay evidencia de que los títulos séricos de anticuerpos anti-EBNA pre-aparición son marcadores fuertes de riesgo de EM (45). Además, existe un incremento de estos anticuerpos en el suero de pacientes con EMRR respecto a controles (46,47), siendo más acusado este incremento en suero que en LCR (46).

Bandas oligoclonales (BOC)

Son proteínas llamadas inmunoglobulinas cuya presencia puede apuntar a una inflamación del sistema nervioso central (48) respaldada por una respuesta local de células B (49). Todo este proceso de inflamación está muy relacionado con la EM, existiendo estudios que defienden su presencia tanto en SCA como en la EM ya desarrollada, y siendo su principal utilidad el diagnóstico, aunque tienen un claro papel en la progresión y pronóstico de esta enfermedad (50).

Estas bandas presentan grandes ventajas, por un lado, su gran sensibilidad y especificidad, y por otro, que una vez detectadas en el LCR no desaparecerán,

independientemente del curso que adopte la enfermedad o del tratamiento empleado. Dado que no se negativizan se recomienda su análisis en el LCR de pacientes con EM (51).

Con relación al pronóstico, indican un perfil peor a largo plazo, ya que la detección de BOC en LCR al inicio de la EM supondrá en los pacientes una mayor gravedad, deterioro cognitivo y discapacidad al cabo de 10 años de enfermedad. (52).

Las BOC condicionarán también una mayor probabilidad de progresión de la forma remitente-recurrente a la forma secundaria progresiva, siendo esta última de peor pronóstico, y como ayuda o apoyo al diagnóstico en aquellos pacientes con SCA dudosos que no cumplen criterios suficientes para ser diagnosticados de EM (53).

CD163

Es un receptor endocítico para complejos de haptoglobina-hemoglobina que se expresa en macrófagos y monocitos. Se encuentra elevado en suero en condiciones inflamatorias y además es un marcador de riesgo general de comorbilidad y mortalidad en estados de enfermedad inflamatoria crónica (54). Algunas de las enfermedades en las que podemos encontrar una elevación de sus niveles son el Síndrome de activación de los macrófagos, la sepsis o la enfermedad hepática (55) e incluso se ha relacionado con la aparición de Diabetes Mellitus tipo II (54).

Un rasgo característico de las placas de lesión de EM es la presencia de macrófagos, fundamentalmente en aquellas placas que se encuentran activas. Al someter a estudio y realizar mediciones de la relación de la porción soluble del CD163 (SCD163) en LCR/suero, se evidenció un gran aumento de esta proporción, lo cual indicaría una producción local a nivel del SNC, relacionándolo con una activación de macrófagos en las lesiones de la EM (56). Por lo tanto, la elevación de los niveles de este biomarcador tanto en LCR como en suero, serviría como diagnóstico de EM en todas sus formas, pues

además se encuentra una diferencia significativa entre pacientes enfermos con respecto a pacientes control (55).

Cistatina C

Es una proteína no glicosilada presente en casi todos los fluidos biológicos, aunque uno de ellos en el cual es especialmente abundante es en LCR (57).

Es un inhibidor de cisteín proteasas expresado por células coroideas y leptomeníngicas (26).

Durante la etapa de desmielinización, se producen estas cisteín proteasas, lo que ocasiona la liberación de cistatina C, con el fin de contrarrestarlas. (57).

En conclusión, el aumento de los niveles de cistatina C en LCR se relaciona con un mayor deterioro neurológico, un mayor riesgo de conversión de SCA a EM y con una mayor puntuación en la escala EDSS (26).

Por lo tanto, serviría como biomarcador para conocer tanto la progresión de la enfermedad como para establecer una relación con la discapacidad que ésta produce.

Complemento C3 y C4

El sistema del complemento forma parte de la respuesta inmunitaria del organismo, por lo que se ve alterado por patologías como la EM. Se ha comprobado que los niveles de C3 en LCR se encuentran elevados en pacientes en comparación con controles, y además existe una diferencia en sus niveles según el tipo de EM, siendo más elevados en la EMPP y en la EMPS con respecto a la forma de EMRR (58). También se ha encontrado que los niveles de C3 y C4a en plasma, así como en LCR, son significativamente elevados en pacientes con EMRR (59). Además este aumento se correlaciona con el grado de discapacidad clínica medido según la escala EDSS (58,59). También se ha evidenciado una relación entre el sistema del complemento y el tratamiento con Acetato de Glatiramer, encontrándose un incremento del gen

de respuesta al complemento en aquellos pacientes que responden adecuadamente a este tratamiento (59).

Fetuina A

Es una glicoproteína que ha sido relacionada recientemente con diversos procesos como la calcificación vascular y la resistencia a la insulina (60). En cuanto al tema que nos ocupa, esta proteína también se ha identificado como un biomarcador de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EM. Concretamente, un elevado nivel de fetuina A en LCR indica actividad de la enfermedad, tanto en pacientes con la forma remitente-recurrente como en aquellos que presentan la forma secundaria progresiva (61).

Destacamos también su utilidad como control de la eficacia del tratamiento, evidenciándose una disminución de sus niveles en LCR en pacientes tratados con natalizumab (49).

GFAP (Proteína gliofibrilar ácida)

Es una proteína componente de filamentos del citoesqueleto de las células gliales como los astrocitos (62).

Se encuentran niveles incrementados en el LCR de los pacientes de EM, por lo que sería válido como biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad (63). Además, como peculiaridad, la GFAP está muy relacionada con el deterioro motor y discapacidad de estos pacientes, relacionándose de forma directa con una peor deambulaci3n (49).

Citocinas y quimiocinas:

Se trata de moléculas proteicas que participan en las respuestas inflamatoria e inmune como moduladores del reclutamiento y migraci3n de las células. Dada la etiología de la esclerosis múltiple, las citocinas y quimiocinas son moléculas claves, pudiendo constituir buenos biomarcadores para la EM. Como era de

esperar, se encuentra un incremento de las citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en LCR y un descenso de las antiinflamatorias durante las exacerbaciones de la enfermedad, sirviendo como marcadores de actividad (49).

IL13

En cuanto a la IL-13, además de encontrarse incrementada su concentración en LCR y sangre de los pacientes, puede ser utilizada como marcador de progresión de un SCA hacia la EM clínicamente definida (64).

También es un buen biomarcador para evaluar la eficacia de las terapias dirigidas a células B (rituximab y ocrelizumab), produciéndose una reducción de la citoquina una vez se realiza la terapia y pudiendo sacar en conclusión que ésta ha sido efectiva (65).

En resumen, podría emplearse para diagnóstico de detección y también para progresión de la enfermedad, evidenciándose niveles mayores cuanto más progresión existe; así como para controlar la respuesta al tratamiento.

IL-1ra

El antagonista del receptor de la interleucina-1 es la IL-1ra se une al mismo receptor que la IL-1, pero sin inducir una respuesta (sin activarlo) (66).

Al proceder al análisis, se encontraron niveles séricos significativamente elevados en etapas activas y estables de la enfermedad en comparación con los controles y además los niveles de IL-1ra fueron más altos en los cursos de enfermedad progresiva (EMSP/EMPP) en comparación con la EMRR (66). De estos datos, concluimos que el análisis de los niveles en sangre de IL-1ra, podría emplearse como un biomarcador tanto de actividad de la enfermedad refiriéndonos al tipo remitente-recurrente, y también como biomarcador del estadio en el que se encuentran estos pacientes.

Un estudio demostró que, al medir los niveles de IL-1ra circulante en pacientes con EM antes y después de 6 meses de tratamiento continuo con IFN-beta humano natural, los niveles séricos de IL-1ra se elevaron en respuesta al tratamiento (67), por lo que también podría jugar un papel como biomarcador de respuesta al tratamiento.

Neurofilamentos

Se trata del componente proteico más importante del citoesqueleto del axón neuronal, y cuya función es por lo tanto proporcionar un soporte estructural a las neuronas. Existen varios tipos de Nf, que se clasifican en función de sus proteínas: de cadena ligera (NfL), de cadena intermedia (NfI) y de cadena pesada (NfH).

Cuando se produce daño o degeneración axonal o neuronal, los neurofilamentos van a poder ser detectados en suero y LCR.

Es importante comentar que la concentración a detectar alcanzará un pico máximo a las 2 semanas después de que empiecen los síntomas y se mantendrá elevada durante los 15 días siguientes al brote (68), por lo que este será el momento ideal para la detección.

Con respecto a su utilidad como biomarcador, tendrían un papel tanto para el estudio de la progresión de la enfermedad, como a nivel diagnóstico, encontrándose una relación directa entre la concentración de Nf y las lesiones halladas mediante resonancia (69).

Por otro lado, existe una relación entre niveles de NfL y pronóstico de la enfermedad (26). A mayores niveles, peor pronóstico; y por otro, a mayores niveles mayor velocidad de progresión desde los mejores subtipos a los peores de enfermedad. De esta manera, las concentraciones más bajas aparecerán en los tipos más leves, como son el SCA o el tipo remitente-recurrente, y mucho más altas al sufrir la transformación a secundaria progresiva (68). Asimismo, se observa una relación directamente proporcional entre la concentración de

Anticuerpos Antineurofilamentos Ligeros en LCR y el grado de discapacidad medido con la EDSS (55).

Osteopontina

Es una proteína de matriz, además de una citocina proinflamatoria. Se cree que juega un papel muy importante en diversos procesos como la biomineralización, la remodelación de tejidos y la inflamación. Con respecto a su papel inflamatorio, modula la respuesta de las células inmunes, y, es en este ámbito, en el que podremos relacionarla con la EM (70).

Destaca su posible empleo como biomarcador para valorar la actividad de la enfermedad, relacionándose con la inflamación intratecal (71), y además su reducción en LCR marca una positiva respuesta terapéutica al natalizumab (49).

Proteína Tau

Es una proteína asociada a los microtúbulos que participa en diversas funciones neuronales. Algunas de estas son la regulación de la dinámica de los microtúbulos, el transporte axonal y el crecimiento de neuritas (72). Una disfunción en la proteína Tau, se encuentra relacionada con numerosas enfermedades neurodegenerativas, como serían el Alzheimer o la EM (72).

Según los resultados de los estudios, existe una concentración significativamente mayor de proteína tau en LCR de pacientes con EMRR apoyando este hecho la existencia de una lesión axonal y resultando la detección de esta proteína de gran utilidad como biomarcador diagnóstico de la EM entre otras enfermedades neurodegenerativas (26).

Por último, la concentración de proteína Tau en LCR de pacientes enfermos, se correlacionó significativamente con la EDSS, concluyendo por tanto, que a mayor concentración, mayor será la sintomatología motora y la dependencia (73).

6. DISCUSIÓN

Tras la revisión de la literatura, hemos mostrado moléculas de muy diferente naturaleza que sufren una alteración que permite, bien el diagnóstico, bien la clasificación o el seguimiento de la EM. La mayor parte de los biomarcadores encontrados son de naturaleza proteica, fundamentalmente debido al desarrollo tecnológico temprano de la proteómica. El avance en la lipidómica y la transcriptómica hace augurar un aumento en ambas en los próximos años.

El uso de biomarcadores en una patología como es la Esclerosis Múltiple está especialmente indicado, dadas las particularidades de la patología.

En primer lugar, como ya se ha expuesto, hasta el momento el único diagnóstico objetivo está basado en la realización de pruebas de imagen, concretamente la RMN. Este tipo de prueba, por un lado, supone un gran gasto económico, especialmente en el caso de pacientes que sufren una enfermedad crónica como la EM, ya que no solo habrá que realizarla para llegar al diagnóstico de la enfermedad, sino también para el seguimiento a lo largo de todos los años que se padezca. Pero, además por otro lado, dado que es una prueba poco económica y muy demandada, su realización supone largas listas de espera, además de que la técnica en sí es incómoda, por resultar normalmente muy larga. Como se puede apreciar en las tablas de resultados, una gran mayoría de los biomarcadores ayudarían al diagnóstico (columna de Diagnóstico de la tabla 4 y gráfico 2) y podrían apoyar y/o sustituir la RMN.

La determinación de biomarcadores en muestras de LCR y suero de los pacientes (gráfico 1 y tabla 2) proporcionaría un método objetivo de diagnóstico, seguimiento y pronóstico, con el que en estos momentos no se cuenta en la práctica clínica y en muchos casos, estos biomarcadores demuestran una alta especificidad y sensibilidad para la detección de la EM, además de la ventaja de suponer un coste mucho menor y con una técnica de realización más fácil y rápida que genera una mayor aceptación en el paciente. La tendencia en la investigación de biomarcadores es hacia determinaciones lo menos traumáticas posible, LCR implica una punción lumbar, por lo que se valoraría la determinación en suero en primer lugar. Si algún biomarcador

muestra variaciones tanto en LCR como en suero, se optaría por evitar la punción lumbar, más traumática y con más complicaciones asociadas, por ejemplo, en biomarcadores tales como los miRNA-150 y 219, las BOC y los neurofilamentos entre otros que se mencionan en los resultados de este manuscrito. Actualmente se encuentran en investigación otro tipo de fluidos, que llevarían a obtener resultados mediante técnicas no invasivas, como puede ser la determinación en aire exhalado de compuestos volátiles que se encuentran en pacientes con EM (74) o la presencia en orina de determinadas sustancias que se han relacionado con la enfermedad (75). Siguiendo esta tendencia, podrían investigarse otros fluidos como la saliva, en busca de nuevos biomarcadores y un método diagnóstico menos invasivo y más temprano.

Así mismo, la determinación de estos biomarcadores y sus valores al compararlos con un rango de la normalidad puede ser de gran utilidad en la respuesta al tratamiento inmunomodulador de manera objetiva; como es el caso de la fentulina A y la osteopontina (49), o el sistema del complemento C3 y C4 (59) entre otros que se especifican en esta memoria. En la actualidad este tipo de control de respuesta al tratamiento se realiza basándose en la clínica y en escalas de discapacidad, que carecen de objetividad, debido a que la percepción del paciente de su enfermedad puede estar sesgada por diversos factores, provocando en el especialista la toma de decisiones erróneas en algunos casos. Es aquí donde radica la importancia de hacer determinaciones veraces y objetivas, como es la detección de biomarcadores, para ayudar en la toma de decisiones y basarlas en pruebas fehacientes, así como la práctica de una medicina personalizada, pues según la respuesta del paciente al tratamiento se llevan a cabo ajustes de dosis o cambios de tratamiento, dirigidos a la consecución de una respuesta óptima que se traduzca en una disminución de la clínica y la progresión de la enfermedad.

Cabe recalcar la importancia de una detección precoz en una enfermedad que, aunque no excesivamente prevalente, si es muy grave e incapacitante, lo cual supone una ayuda a la toma de decisiones terapéuticas de manera precoz o incluso en un futuro, su posible empleo como un método de screening a

realizar en pacientes con factores de riesgo. En aquellos casos muy concretos en los que se haya presentado un SCA, puede proporcionar una valiosa información sobre su probabilidad de progresión hacia una EM, como el miRNA-150 (31) del que se habla en esta memoria.

Además, siguiendo la línea de detección precoz de la enfermedad o determinación del riesgo, podemos hablar de la vitamina D, marcador que se ha visto relacionado directamente con la EM (40,42). De esta manera, podría valorarse la profilaxis con dosis o megadosis de vitamina D, para mantener unos niveles que permitan reducir la incidencia de la enfermedad en población susceptible de desarrollar la enfermedad.

Todo esto hace que urja la necesidad de continuar investigando en la línea de los biomarcadores para EM. Por supuesto, los biomarcadores tienen que correlacionarse con la clínica, una de las bases del diagnóstico actual, para lograr una capacidad diagnóstica más precoz, por lo que no se aconseja la sustitución total sino la complementariedad.

En conclusión, esta revisión pretende apoyar la necesidad que existe actualmente de un método de diagnóstico, seguimiento, pronóstico y de respuesta al tratamiento en la EM. En respuesta a esta necesidad se propone el empleo de los biomarcadores que cuentan con respaldo de la investigación en humanos. En este manuscrito se recogen estos marcadores y se clasifican según su origen, su uso y su procedencia, con el fin de facilitar la información al profesional interesado en su uso en la práctica clínica.

7. CONCLUSIONES

Existe actualmente la necesidad de un método de diagnóstico, seguimiento, pronóstico y de respuesta al tratamiento en la EM. En respuesta a ella, se propone el empleo de los biomarcadores, pudiendo ser analizados en muestras tanto de LCR como de suero, suponiendo todo ello una mayor objetividad diagnóstica y la práctica de una medicina más personalizada. En este manuscrito se ha revisado la literatura existente para elaborar una guía y facilitar/potenciar el uso de biomarcadores en la EM.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez O, Martin R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana A, Fernandez-Sanchez VE, et al. Biomarkers in multiple sclerosis: an update for 2014. *Rev Neurol*. 16 de junio de 2014;58(12):553-70.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 1 de enero de 2016;172(1):3-13.
3. Types of MS [Internet]. Disponible en: <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms>
4. Liu Y, Duan Y, Dong H, Barkhof F, Li K, Shu N. Disrupted Module Efficiency of Structural and Functional Brain Connectomes in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 10 de abril de 2018;12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902485/>
5. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm
6. Uher T, Krasensky J, Sobisek L, Seidl Z, Bergsland N, Dwyer MG, et al. The Role of High-Frequency MRI Monitoring in the Detection of Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. mayo de 2018;28(3):328-37.
7. Traboulsee A, Létourneau-Guillon L, Freedman MS, O'Connor PW, Bharatha A, Chakraborty S, et al. Canadian Expert Panel Recommendations for MRI Use in MS Diagnosis and Monitoring. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mayo de 2015;42(3):159-67.
8. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun*. 1 de febrero de 2014;48-49:134-42.
9. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard J-M, Dive D. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 1 de junio de 2016;16:83.
10. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. En: *Cochrane Database of*

Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009371.pub2/abstract>

11. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. En: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009333.pub3/abstract>

12. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 de abril de 2015;(4):CD011076.

13. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* diciembre de 2017;10(12):381-96.

14. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 de marzo de 2016;3:CD009882.

15. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* agosto de 2017;16(8):963-72.

16. Alemtuzumab for multiple sclerosis - Riera - 2016 - The Cochrane Library - Wiley Online Library [Internet]. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011203.pub2/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+usage+report+download+page+will+be+unavailable+on+Friday+24th+November+2017+at+21%3A00+EST+%2F+02.00+GMT+%2F+10%3A00+SGT+%28Saturday+25th+Nov+for+SGT+>

17. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de mayo de 2013;(5):CD002127.

18. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. En: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011381.pub2/abstract>

19. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological

- treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 1 de febrero de 2018;25(2):215-37.
20. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* octubre de 2017;14(4):835-41.
21. Khan F, Amatya B, Kesselring J, Galea M. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010508.pub2/abstract>
22. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EEH, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de septiembre de 2015;(9):CD009956.
23. Organization WH, Safety IP on C. Biomarkers and risk assessment : concepts and principles; Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39037>
24. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* noviembre de 2010;5(6):463-6.
25. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, Zhu F, Carruthers R, Ramanujam R, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* diciembre de 2017;23(14):1938-46.
26. Gajofatto A, Bongiani M, Zanusso G, Benedetti MD, Monaco S. Are cerebrospinal fluid biomarkers useful in predicting the prognosis of multiple sclerosis patients? *Int J Mol Sci.* 2011;12(11):7960-70.
27. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, MSCOI Study Group, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* julio de 2017;23(8):1123-36.
28. MIR150 microRNA 150 [Homo sapiens (humano)] - Gene - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/406942>
29. Tigchelaar S, Streijger F, Sinha S, Flibotte S, Manouchehri N, So K, et al. Serum MicroRNAs Reflect Injury Severity in a Large Animal Model of Thoracic Spinal Cord Injury. *Sci Rep.* 03 de 2017;7(1):1376.
30. WANG F, REN X, ZHANG X. Role of microRNA-150 in solid tumors. *Oncol Lett.* julio de 2015;10(1):11-6.

31. Bergman P, Piket E, Khademi M, James T, Brundin L, Olsson T, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 20 de abril de 2016;3(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841644/>
32. Jiang B, Li M, Ji F, Nie Y. MicroRNA-219 exerts a tumor suppressive role in glioma via targeting Sal-like protein 4. *Exp Ther Med*. diciembre de 2017;14(6):6213-21.
33. Santa-Maria I, Alaniz ME, Renwick N, Cela C, Fulga TA, Van Vactor D, et al. Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through post-transcriptional regulation of tau. *J Clin Invest*. febrero de 2015;125(2):681-6.
34. Bruinsma IB, van Dijk M, Bridel C, van de Lisdonk T, Haverkort SQ, Runia TF, et al. Regulator of oligodendrocyte maturation, miR-219, a potential biomarker for MS. *J Neuroinflammation*. 4 de diciembre de 2017;14(1):235.
35. Lötsch J, Thrun M, Lerch F, Brunkhorst R, Schiffmann S, Thomas D, et al. Machine-Learned Data Structures of Lipid Marker Serum Concentrations in Multiple Sclerosis Patients Differ from Those in Healthy Subjects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 7 de junio de 2017;18(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486040/>
36. Ward S, Page MI, McHugh P, Powles NT. Sphingosine and dihydrosphingosine as biomarkers for multiple sclerosis identified by metabolomic profiling using coupled UPLC-MS. *Anal Methods*. 26 de octubre de 2017;9(41):5929-34.
37. Farrokhi V, Nemati R, Nichols FC, Yao X, Anstadt E, Fujiwara M, et al. Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol*. 15 de noviembre de 2013;2(11):e8.
38. Jorissen W, Wouters E, Bogie JF, Vanmierlo T, Noben J-P, Sviridov D, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis patients display an altered lipoprotein profile with dysfunctional HDL. *Sci Rep*. 23 de febrero de 2017;7:43410.
39. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta Neurol Scand*. 1 de julio de 2015;132:46-55.

40. Zahoor I, Haq E. Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update. En: Zagon IS, McLaughlin PJ, editores. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [citado 4 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470154/>
41. Koduah P, Paul F, Dörr J-M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. EPMA J. 15 de noviembre de 2017;8(4):313-25.
42. Ascherio A, Munger KL. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. Clin Exp Immunol. abril de 2010;160(1):120-4.
43. LeVine SM. Albumin and multiple sclerosis. BMC Neurol [Internet]. 12 de abril de 2016;16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828783/>
44. Oliveira SR, Kallaur AP, Reiche EMV, Kaimen-Maciel DR, Panis C, Lozovoy MAB, et al. Albumin and Protein Oxidation are Predictors that Differentiate Relapsing-Remitting from Progressive Clinical Forms of Multiple Sclerosis. Mol Neurobiol. mayo de 2017;54(4):2961-8.
45. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus Untreated relapsing remitting multiple sclerosis patients show antibody production against latent Epstein Barr Virus (EBV) antigens mainly in the periphery and innate immune IL-8 responses preferentially in the CNS. J Neuroimmunol. 15 de 2017;306:40-5.
47. Nejati A, Shoja Z, Shahmahmoodi S, Tafakhori A, Mollaei-Kandelous Y, Rezaei F, et al. EBV and vitamin D status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with a unique cytokine signature. infection. Rev Med Virol. octubre de 2006;16(5):297-310.
46. Sisay S, Lopez-Lozano L, Mickunas M, Quiroga-Fernández A, Palace J, Warnes G, et al. Med Microbiol Immunol (Berl). abril de 2016;205(2):143-54.
48. Bandas oligoclonales en LCR: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003631.htm>
49. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBV de M, Tilbery CP, Thomaz RB, Silva GS, et al. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: far beyond the bands. Einstein Sao Paulo Braz. marzo de 2017;15(1):100-4.

50. Yonar D, Ocek L, Tiftikcioglu BI, Zorlu Y, Severcan F. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis diagnosis from cerebrospinal fluids via Fourier transform infrared spectroscopy coupled with multivariate analysis. *Sci Rep.* 18 de enero de 2018;8(1):1025.
51. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* noviembre de 2006;180(1-2):17-28.
52. Farina G, Magliozzi R, Pitteri M, Reynolds R, Rossi S, Gajofatto A, et al. Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: a combined CSF and MRI study. *J Neuroinflammation.* 21 de febrero de 2017;14(1):40.
53. Balnytė R, Rastenyte D, Vaitkus A, Skrodenienė E, Vitkauskienė A, Ulozienė I. Associations of HLA DRB1 alleles with IgG oligoclonal bands and their influence on multiple sclerosis course and disability status. *Med Kaunas Lith.* 2016;52(4):217-22.
54. Møller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest.* febrero de 2012;72(1):1-13.
55. Stilund M, Gjelstrup MC, Petersen T, Møller HJ, Rasmussen PV, Christensen T. Biomarkers of inflammation and axonal degeneration/damage in patients with newly diagnosed multiple sclerosis: contributions of the soluble CD163 CSF/serum ratio to a biomarker panel. *PloS One.* 2015;10(4):e0119681.
56. Stilund M, Reuschlein A-K, Christensen T, Møller HJ, Rasmussen PV, Petersen T. Soluble CD163 as a marker of macrophage activity in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *PloS One.* 2014;9(6):e98588.
57. Arrobas Velilla T, Sánchez G, Isabel M, González Rodríguez C, Bermudo Guitarte C, Izquierdo Ayuso G, et al. Análisis de anticuerpos antifosfolipídicos y cistatina C en pacientes con esclerosis múltiple. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* septiembre de 2013;47(3):0-0.
58. Aeinehband S, Lindblom RPF, Al Nimer F, Vijayaraghavan S, Sandholm K, Khademi M, et al. Complement Component C3 and Butyrylcholinesterase Activity Are Associated with Neurodegeneration and Clinical Disability in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2 de abril de 2015;10(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383591/>
59. Tatomir A, Talpos-Caia A, Anselmo F, Kruszewski AM, Boodhoo D, Rus V, et al. The complement system as a biomarker of disease activity and

response to treatment in multiple sclerosis. *Immunol Res.* 8 de noviembre de 2017;

60. Vörös K, Cseh K, Kalabay L. [The role of fetuin-A in cardiovascular diseases]. *Orv Hetil.* 5 de enero de 2014;155(1):16-23.

61. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* mayo de 2011;5(2):124-46.

62. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1 de mayo de 2011;258(5):882-8.

63. Kassubek R, Gorges M, Schocke M, Hagenston VAM, Huss A, Ludolph AC, et al. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation. *Neurosci Lett.* 14 de septiembre de 2017;657:166-70.

64. El Ayoubi NK, Khoury SJ. Blood Biomarkers as Outcome Measures in Inflammatory Neurologic Diseases. *Neurotherapeutics.* enero de 2017;14(1):135-47.

65. Ferraro D, Galli V, Vitetta F, Simone AM, Bedin R, Del Giovane C, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in clinically isolated syndrome patients: Association with oligoclonal IgM bands and prediction of Multiple Sclerosis diagnosis. *J Neuroimmunol.* 15 de junio de 2015;283:64-9.

66. Heesen C, Sieverding F, Buhmann C, Gbadamosi J. IL-1ra serum levels in disease stages of MS--a marker for progression? *Acta Neurol Scand.* febrero de 2000;101(2):95-7.

67. Nicoletti F, Patti F, DiMarco R, Zaccone P, Nicoletti A, Meroni P, et al. Circulating serum levels of IL-1ra in patients with relapsing remitting multiple sclerosis are normal during remission phases but significantly increased either during exacerbations or in response to IFN-beta treatment. *Cytokine.* mayo de 1996;8(5):395-400.

68. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 28 de noviembre de 2017;89(22):2230-7.

69. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* junio de 2017;81(6):857-70.

70. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Mol Metab.* 22 de marzo de 2014;3(4):384-93.
71. Harris VK, Sadiq SA. Biomarkers of Therapeutic Response in Multiple Sclerosis: Current Status. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(6):605-17.
72. Lacovich V, Espindola SL, Alloatti M, Devoto VP, Cromberg L, Čarná M, et al. Tau isoforms imbalance impairs the axonal transport of the amyloid precursor protein in human neurons. *J Neurosci.* 11 de noviembre de 2016;2305-16.
73. Frederiksen J, Kristensen K, Bahl JMC, Christiansen M. Tau protein: a possible prognostic factor in optic neuritis and multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mayo de 2012;18(5):592-9.
74. Broza YY, Har-Shai L, Jeries R, Cancilla JC, Glass-Marmor L, Lejbkowitz I, et al. Exhaled Breath Markers for Nonimaging and Noninvasive Measures for Detection of Multiple Sclerosis. *ACS Chem Neurosci.* 15 de noviembre de 2017;8(11):2402-13.
75. R D. Urine: An under-studied source of biomarkers in multiple sclerosis? - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876934>

9 . ANEXO Y TABLAS

A continuación, se exponen las tablas que se han generado tras la revisión a modo de resultados de la búsqueda.

En todas las tablas existe un código de color según la clasificación -ómica de los biomarcadores.

TABLA 1. Según clasificación -ómica y resumen general de los resultados de la búsqueda.

ÓMICA	BIOMARCADORES	LUGAR DETECCIÓN	UTILIDAD	VALORES EN EM
TRANSCRIPTÓMICA	miRNA-150	LCR/Suero	Diagnóstico precoz(29)/Progresión SCA(31)/Respuesta al tto(31)	Aumentan
	miRNA-219	LCR/Suero	Diagnóstico (34)	Disminuyen
LIPIDÓMICA	Dihidroesfingosina	Suero	Diagnóstico (35,36)	Disminuyen
	Esfingosina	Suero	Diagnóstico (35,36)	Disminuyen
	Lipid 654	Suero	Diagnóstico (37)	Disminuyen
	Lipoproteínas HDL/Apolipoproteína	Suero	Diagnóstico (35,38)	Aumentan
	Vitamina D	Suero	Riesgo(41)/Pronóstico (40,41)	Disminuyen
PROTEÓMICA	Albumina	Suero	Diagnóstico (44)	Disminuyen
	Anticuerpo Anti-virus EB	LCR/Suero	Riesgo(45)/Diagnóstico (46,47)	Aumentan
	BOC	LCR/Suero	Diagnóstico(50)/Progresión(51,53)/Pronóstico(52)	Aumentan
	CD 163	LCR/Suero	Diagnóstico (55,56)	Aumentan
	Cistatina C	LCR	Progresión(25,57)/Discapacidad(25)	Aumentan
	Complemento C3 y C4	LCR/Suero	Diagnóstico(58)/Discapacidad(58,59)/Respuesta tto(59)	Aumentan
	Fentulina A	LCR	Diagnóstico(61)/Actividad(61)/Respuesta al tto(49)	Aumentan
	GFAP	LCR	Diagnóstico(63)/Discapacidad(49)	Aumentan
	IL-13	LCR/Suero	Diagnóstico(49)/Actividad(49)/Progresión(64)/Respuesta al tto(65)	Aumentan
	IL1-ra	Suero	Diagnóstico(66)/Actividad(66)/Respuesta al tto(67)	Aumentan
	Neurofilamentos	LCR/Suero	Diagnóstico(69)/Progresión(68,69)/Pronóstico(26)/Discapacidad(55)	Aumentan
	Osteopontina	LCR	Actividad(71)/Respuesta al tto(49)	Aumentan
	Proteína TAU	LCR	Diagnóstico(26)/Discapacidad(73)	Aumentan

TABLA 2. En función de su lugar de detección.

LUGAR DETECCIÓN	BIOMARCADORES	REFERENCIAS
LCR	Cistatina C	(26)(57)
LCR	Fentuína A	(49)(60)(61)
LCR	GFAP	(49)(62)(63)
LCR	Osteopontina	(49)(70)(71)
LCR	Proteína TAU	(26)(72)(73)
LCR/Suero	miRNA-150	(29)(30)(31)
LCR/Suero	miRNA-219	(32)(33)(34)
LCR/Suero	Anticuerpo Anti-virus EB	(45)(46)(47)
LCR/Suero	BOC	(48)(49)(50)(51)(52)(53)
LCR/Suero	CD 163	(54)(55)(56)
LCR/Suero	Complemento C3 y C4	(58)(59)
LCR/Suero	IL-13	(49)(64)(65)
LCR/Suero	Neurofilamentos	(26)(55)(68)(69)
Suero	Dihidroesfingosina	(35)(36)
Suero	Esfingosina	(35)(36)
Suero	Lipid 654	(37)
Suero	Lipoproteínas HDL/Apolipoproteína	(35)(38)
Suero	Vitamina D	(39)(40)(41)(42)
Suero	Albúmina	(43)(44)
Suero	IL1-ra	(66)(67)

TABLA 3. En función su utilidad en la práctica clínica.

	BIOMARCADORES	REFERENCIA
ACTIVIDAD EM	Fentúina A	(61)
	IL-13	(49)
	IL1-ra	(66)
	Osteopontina	(71)
DIAGNÓSTICO	Albúmina	(44)
	Anticuerpo Anti-virus EB	(46,47)
	BOC	(50)
	CD 163	(55,56)
	Complemento C3 y C4	(58)
	Dihidroesfingosina	(35,36)
	Esfingosina	(35,36)
	Fentúina A	(61)
	GFAP	(63)
	IL-13	(49)
	IL1-ra	(66)
	Lipid 654	(37)
	Lipoproteínas HDL/Apolipoproteína	(35,38)
	miRNA-150	(29,31)
	miRNA-219	(34)
	Neurofilamentos	(69)
Proteína TAU	(26)	
DISCAPACIDAD	Cistatina C	(26)
	Complemento C3 y C4	(58,59)
	GFAP	(49)
	Neurofilamentos	(55)
	Proteína TAU	(73)
PROGRESIÓN	BOC	(51,53)
	Cistatina C	(26,57)
	IL-13	(64)
	miRNA-150	(31)
	Neurofilamentos	(68,69)
PRONÓSTICO	BOC	(52)
	Neurofilamentos	(26)
	Vitamina D	(40,41)

RESPUESTA AL TTO	Complemento C3 y C4	Acetato de Glatiramer (59)
	Fentuina A	Natalizumab (49)
	IL-13	Rituximab (65)
		Ocrelizumab (65)
	IL1-ra	IFN-beta (67)
	miRNA-150	Natalizumab (31)
		Fingolimod (31)
	Osteopontina	Natalizumab (49)
RIESGO	Anticuerpo Anti-virus EB	(45)
	Vitamina D	(41)

Tabla 4. Biomarcadores en orden alfabético con su lugar de detección y utilidad.

BIOMARCADORES	LUGAR DETECCIÓN	UTILIDAD
Albúmina	Suero	Diagnóstico (44)
Anticuerpo Anti-virus EB	LCR/Suero	Riesgo(45)/Diagnóstico(46,47)
BOC	LCR/Suero	Diagnóstico(50)/Progresión(51,53)/Pronóstico(52)
CD 163	LCR/Suero	Diagnóstico (55,56)
Cistatina C	LCR	Progresión(25,57)/Discapacidad(25)
Complemento C3 y C4	LCR/Suero	Diagnóstico(58)/Discapacidad(58,59)/Respuesta tto(59)
Dihidroesfingosina	Suero	Diagnóstico (35,36)
Esfingosina	Suero	Diagnóstico (35,36)
Fentuina A	LCR	Diagnóstico(61)/Actividad(61)/Respuesta al tto(49)
GFAP	LCR	Diagnóstico(63)/Discapacidad(49)
IL-13	LCR/Suero	Diagnóstico(49)/Actividad(49)/Progresión(64)/Respuesta al tto(65)
IL1-ra	Suero	Diagnóstico(66)/Actividad(66)/Respuesta al tto(67)
Lipid 654	Suero	Diagnóstico (37)
Lipoproteínas HDL/Apolipoproteína	Suero	Diagnóstico (35,38)
miRNA-150	LCR/Suero	Diagnóstico precoz(29)/Progresión SCA(31)/Respuesta al tto(31)
miRNA-219	LCR/Suero	Diagnóstico (34)
Neurofilamentos	LCR/Suero	Diagnóstico(69)/Progresión(68,69)/Pronóstico(26)/Discapacidad(55)
Osteopontina	LCR	Actividad(71)/Respuesta al tto(49)
Proteína TAU	LCR	Diagnóstico(26)/Discapacidad(73)
Vitamina D	Suero	Riesgo(41)/Pronóstico(40,41)

TABLA 5. Macrotabla resumen de los resultados de la búsqueda.

		TIPO DE MARCADOR									
ÓMICA	BIOMARCADORES	LUGAR DETECCIÓN	DIAGNÓSTICO	RIESGO	PROGRESIÓN	PROMNÓSTICO	RESPUESTA AL TTO	DISCAPACIDAD	ACTIVIDAD	VALORES EN EM	REFERENCIAS
TRANSCRIPTÓMICA	miRNA-150	LCR/Suero	(29)(31)	(31)			(31)			Aumentan	(29)(30)(31)
	miRNA-219	LCR/Suero	(34)							Disminuyen	(32)(33)(34)
LIPIDÓMICA	Dihidroesfingosina	Suero	(35,36)							Disminuyen	(35)(36)
	Esfingosina	Suero	(35,36)							Disminuyen	(35)(36)
	Lipid 654	Suero	(37)							Disminuyen	(37)
	Lipoproteínas HDL/A	Suero	(35,38)							Aumentan	(35)(38)
PROTEÓMICA	Vitamina D	Suero	(41)	(40,41)						Disminuyen	(39)(40)(41)(42)
	Albumina	Suero	(44)							Disminuyen	(43)(44)
	Anticuerpo Anti-virus	LCR/Suero	(46,47)	(45)						Aumentan	(45)(46)(47)
	BOC	LCR/Suero	(50)	(51,53)	(52)					Aumentan	(48)(49)(50)(51)(52)(53)
	CD.163	LCR/Suero	(55,56)							Aumentan	(54)(55)(56)
	Cistatina C	LCR		(26,57)				(26)		Aumentan	(26)(57)
	Complemento C3 y C	LCR/Suero	(58)		(59)		(59)	(58,59)		Aumentan	(58)(59)
	Fentuna A	LCR	(61)		(49)			(61)		Aumentan	(49)(60)(61)
	GFAP	LCR	(63)				(49)			Aumentan	(49)(62)(63)
	IL-13	LCR/Suero	(49)	(64)		(65)		(49)		Aumentan	(49)(64)(65)
	IL1-ra	Suero	(66)		(67)			(66)		Aumentan	(66)(67)
	Neurofilamentos	LCR/Suero	(69)	(68,69)	(26)		(55)			Aumentan	(26)(55)(68)(69)
	Osteopontina	LCR			(49)			(71)		Aumentan	(49)(70)(71)
	Proteina TAU	LCR	(26)				(73)			Aumentan	(26)(72)(73)

Gráfico 1. Recuento de biomarcadores según su lugar de detección.

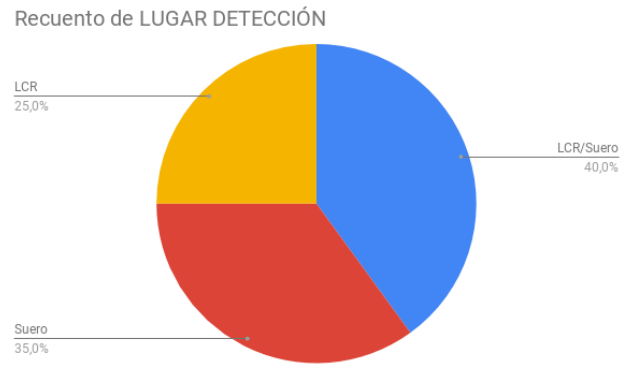


Gráfico 2. Recuento de biomarcadores según utilidad.



APÉNDICE DE SIGLAS (por orden de aparición en el texto)

EM: Esclerosis Múltiple.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SCA: Síndrome Clínico Aislado.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

DMT: Terapias Modificadoras de la Enfermedad.

FDA: Agencia de administración de Alimentos y Medicamentos (EEUU).

AEM: Agencia Europea del Medicamento.

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SCA: Síndrome Clínico Aislado.

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad.

ARMSS: Escala de Severidad de EM Ajustada a la Edad.

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad.

ABCG1: ATP-binding Cassette G1.

RNA: Ácido Ribonucleico.

miRNA: microRNA.

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

IMC: Índice de Masa Corporal.

EBNA: Epstein Barr Virus Nuclear Antigen.

mRNA: RNA mensajero.

BOC: Bandas Oligoclonales.

IL: Interleucina

GFAP: Proteína Gliofibrilar Ácida.

IL-1ra: Antagonista del Receptor de la Interleucina 1.

IFN: Interferón.

Nf: Neurofilamento.

NfL: Neurofilamento de cadena Ligera.

Nfi: Neurofilamento de cadena Intermedia.

NfH: Neurofilamento de cadena Pesada