



Nuevos biomarcadores en Esclerosis Múltiple

Dra. Lorena García

Neurólogo especialista en Esclerosis Múltiple y Neuroinmunología.

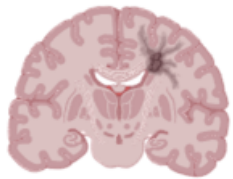
Master en Neuroinmunología UAB.

Programa de Esclerosis Múltiple UC

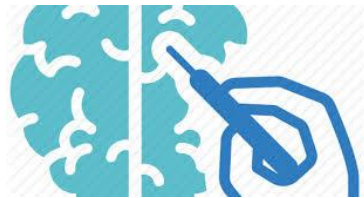
Servicio de Neurología del CASR

Conflictos de interés

- .Educational grant Roche, Sanofi Genzyme and AstraZeneca.
- .Academic travel support from Roche and Merck.
- .Sub-investigator fees from Sanofi Genzyme (EFC 16034 - EFC 17919)



Introducción biomarcadores en EM



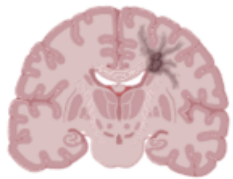
Biomarcadores validados y emergentes



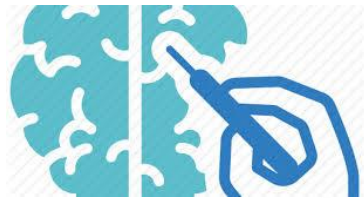
Integración a la práctica clínica



Experiencia local



Introducción biomarcadores en EM



Biomarcadores validados y emergentes



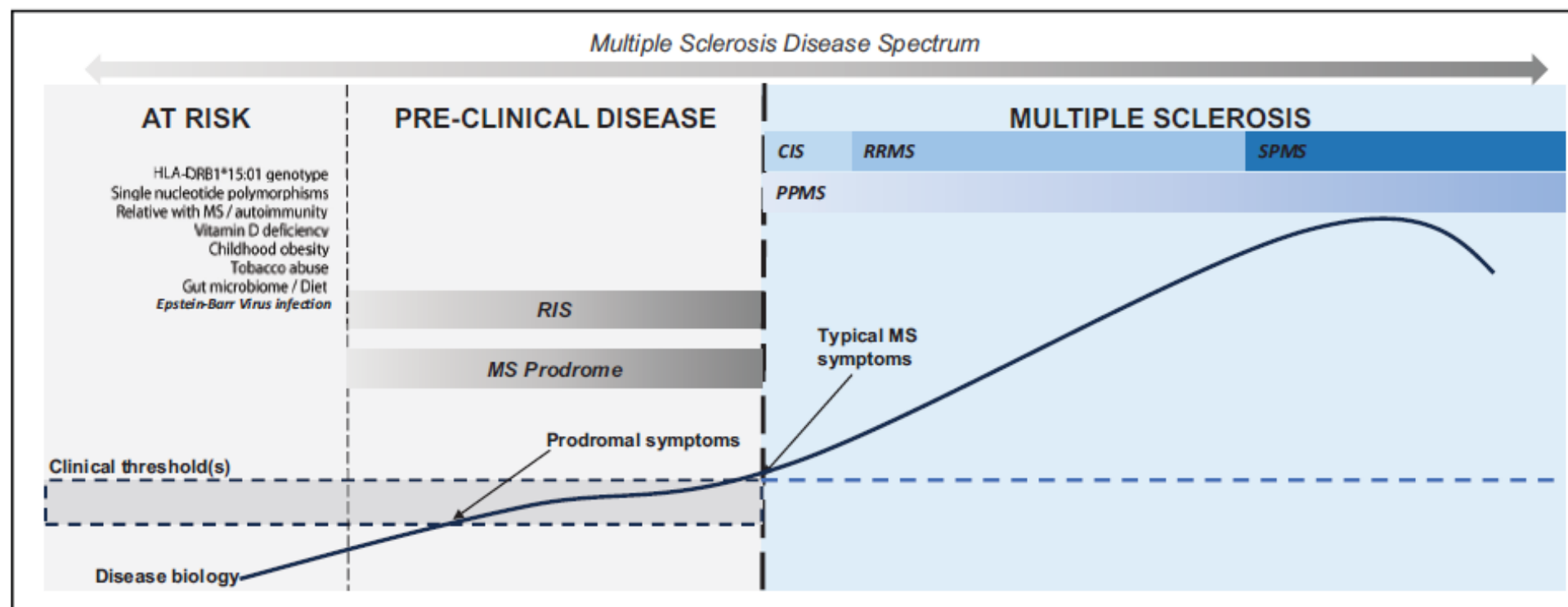
Integración a la práctica clínica



Experiencia local

Esclerosis Múltiple: un continuo clínico y biológico

Enfermedad inmunomediada del SNC con componentes inflamatorio y degenerativo.



Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria



El diagnóstico puede realizarse en cualquier fase de la enfermedad: RIS, CIS, Relapsing MS o Progressive MS

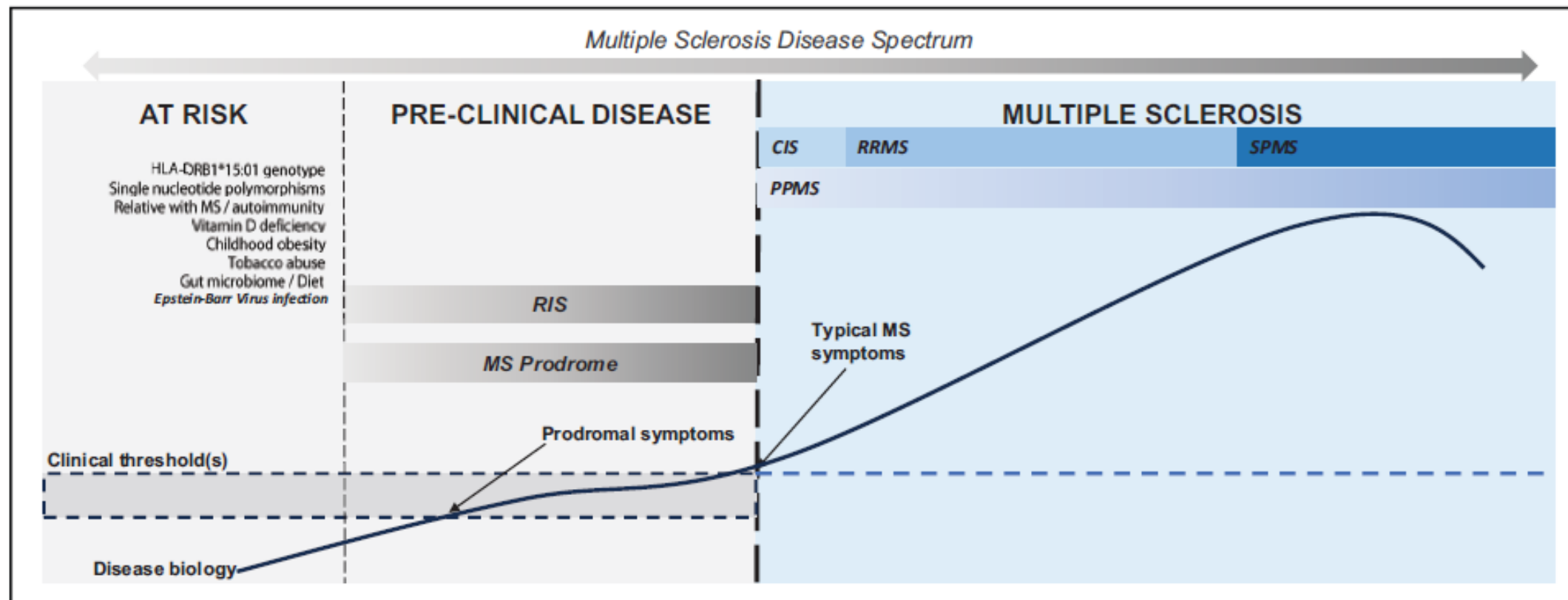
Biomarcador: característica medible que indica procesos biológicos normales, patológicos o respuestas a tratamientos.

Binario. Seguro. Validado



Fig. 1 Steps in the biomarker development process

Esclerosis Múltiple: un continuo clínico y biológico



Susceptibilidad

- . HLA-DRB1*1501
- . Infección VEB

Diagnóstico

RM - LCR - OCT - PEV

Pronóstico

RM - LCR - Suero - OCT

Respuesta a tratamiento

RM - Suero - OCT

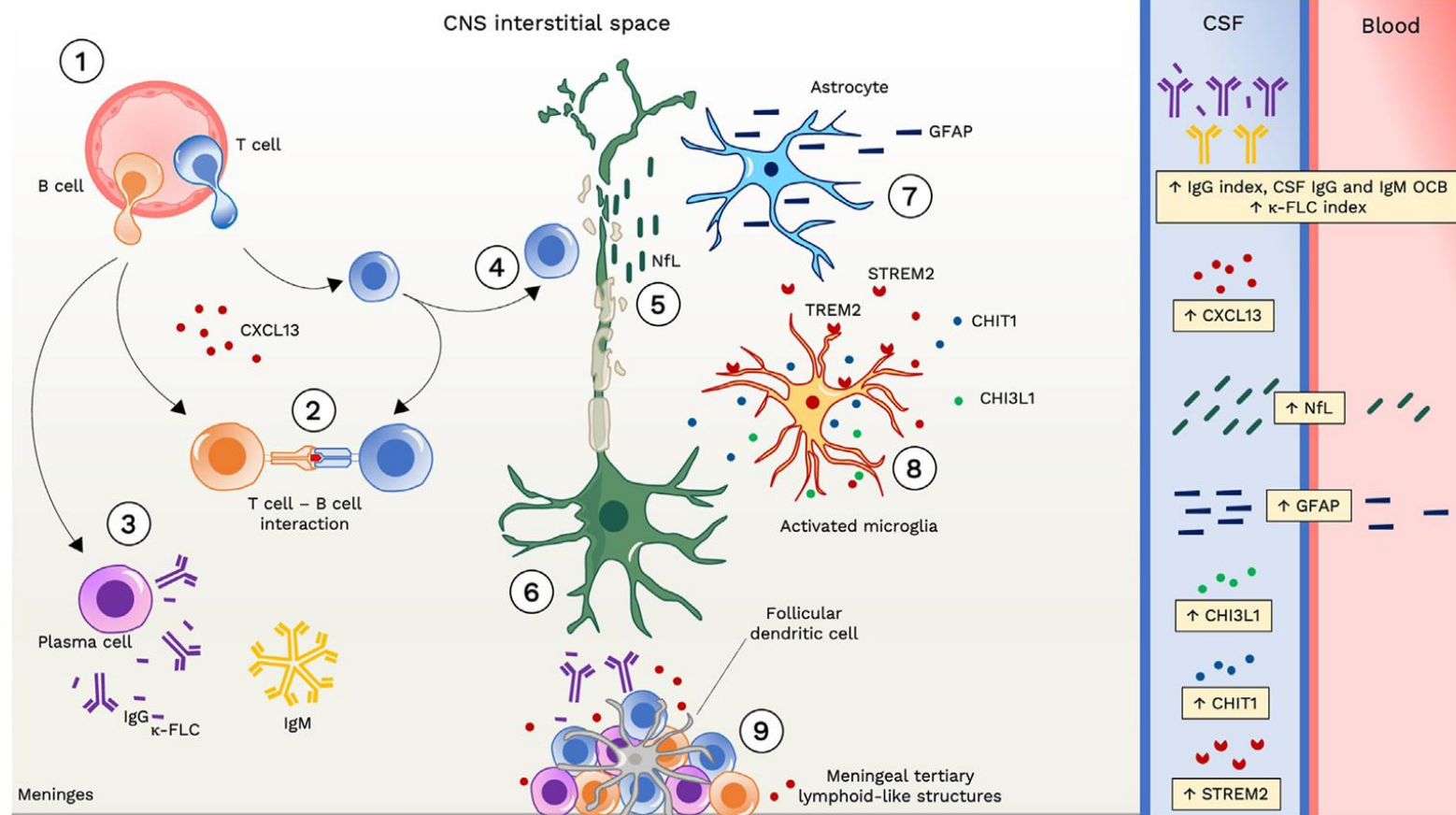
Fisiopatología de los biomarcadores biológicos

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Linfocitos T

Linfocitos B:

- . IgM-IgG: síntesis - BOC
- . Cadenas cadenas ligeras (kappa o lambda)
- . Liberación de CXCL13



INMUNIDAD INNATA

Microglia

- . CHI3L1
- . CHIT1
- . sTREM2???

Astrocitos

- . GFAP
- . CHI3L1

DAÑO AXONAL (neuronal): NfL

Rol de los biomarcadores en Esclerosis Múltiple



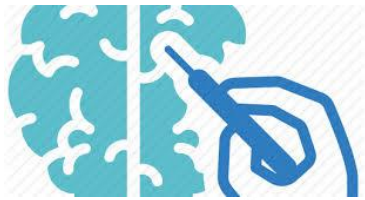
MEDICINA PERSONALIZADA:
caracterización y predicción individual
de los pacientes.



Muchos procesos inflamatorios y neurodegenerativos no se evidencian en la RM o la clínica.
Los biomarcadores biológicos puede aportar marcadores objetivos de inflamación intratecal y
daño axonal/glial.



Introducción biomarcadores en EM



Biomarcadores validados y emergentes

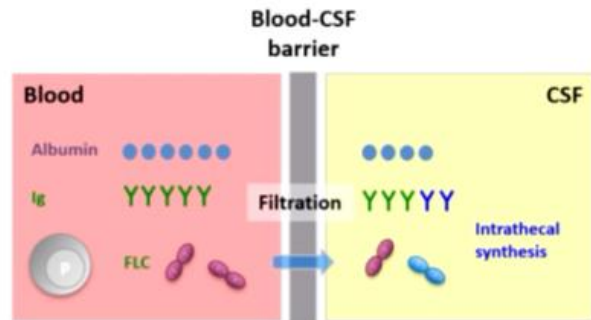


Integración a la práctica clínica

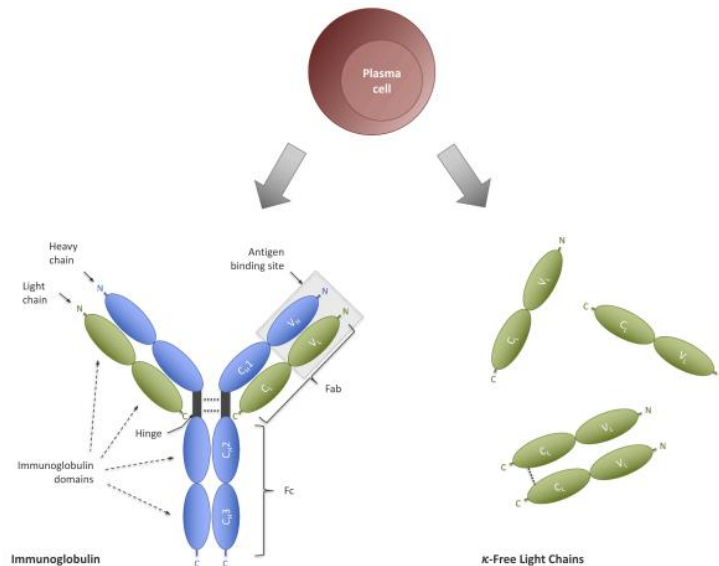


Experiencia local

Biomarcadores linfocitos B: BOC IgG y κ -FLC



. > 90% pwMS presentan $\uparrow$ producción intratecal de IgG



. Proporción secreción κ -FLC : λ -FLC 2 : 1.

Cuantitativa , < costo, interpretación objetiva

Concordancia del 89% ($\kappa = 0.8$) con las BOC con un 0.92 mg/L.
S 88% (52–100) y E 89% (69–100)*

KFLC analysis



Total time
to results
25 minutes

Isoelectric focusing electrophoresis

CSF & Serum
collection and
processing



Electrophoresis



Gel blotting



Immunofixation



Results interpretation



Total time
to results
3 hours 55
minutes

Cualitativa, > costo, interpretación subjetiva

S 85% (37–100) y E 92% (74–100)*

Biomarcadores linfocitos B: BOC IgG y κ -FLC

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria

Diagnóstico

RM - LCR - OCT - PEV

. DIS 2/4

. **BOC replazan DIT**

Biomarker
discovery

Assay
development
and validation

Clinical and
pathological
validation

Clinical
implementation

Regulatory
approval and
reimbursement

Pronóstico

RM - LCR - Suero - OCT

Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria

RECOMENDACIÓN:

Índice κ -FLC $\geq 6,1$

. Criterios unificados: RIS, CIS, RMS, PMS.

. DIS 2/5 $\rightarrow$ nervio óptico (MRI, VEP, OCT)

. **DIT no es estrictamente necesario $\rightarrow$ BOC / κ FLC**

. MRI - SWI: CVS - PRL

. Diagnóstico > específico: POMS y LOMS

Biomarker
discovery

Assay
development
and validation

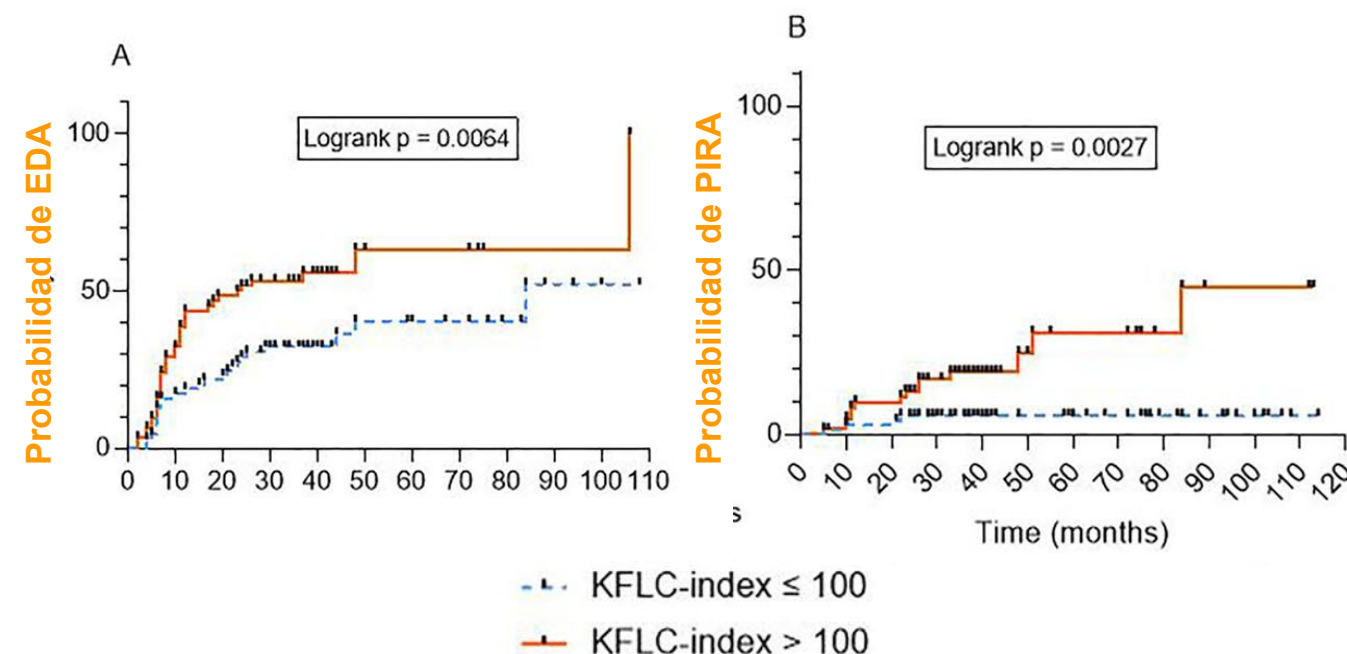
Clinical and
pathological
validation

Clinical
implementation

Regulatory
approval and
reimbursement

Biomarcadores linfocitos B: BOC IgG y κ -FLC

Biomarcador	Pronóstico
BOC IgG 90% pacientes	Conversión de RIS/CIS a EMCD Mayor discapacidad CIS OR: 9,88 para EMCD y OR 1,96 discapacidad (1).
κ-FLC	Conversión de RIS/CIS a EMCD (1-2) Mayor actividad clínica y discapacidad CIS OR: 9,88 para EMCD (1).



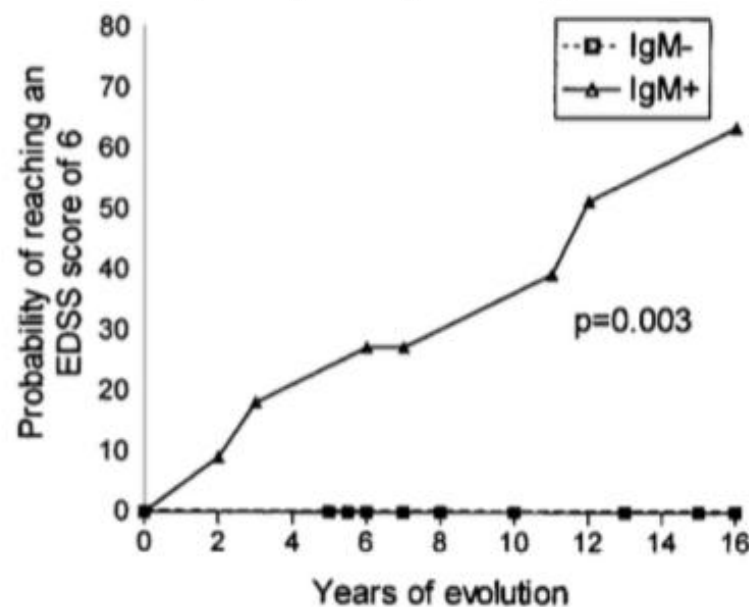
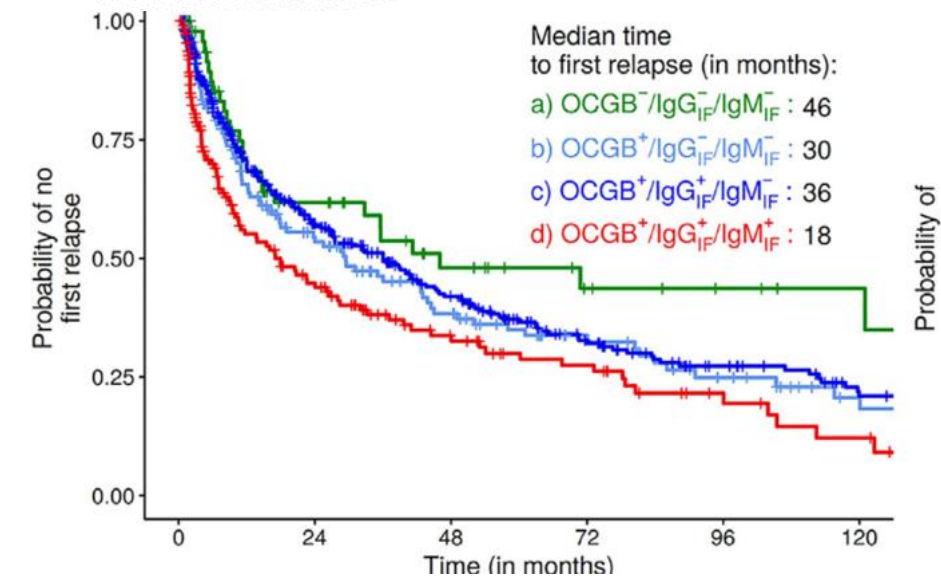
KFLC ≥ 100

Nuevas lesiones en médula e infratentoriales (2): Univariado: OR 6.90 (p=0.003). *Multivariable:* OR 8.07 (p=0.019)
PIRA aHR 3.7 (95%CI 1.1–12.3), p = 0.03 en 5 años (3)
EDA aHR 2.1 (IC 95% 1.25–3.61, p = 0.005) (3)

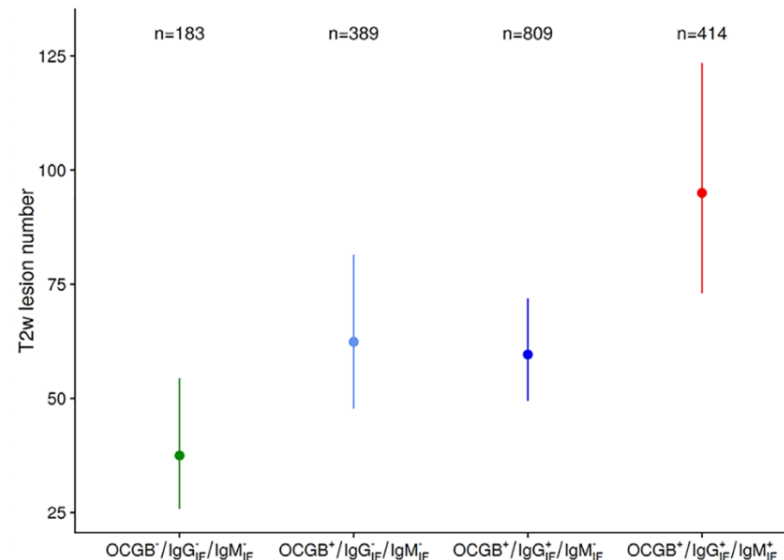


Biomarcadores linfocitos B: BOC IgM

Biomarcador	Pronóstico
BOC IgM 30-40% pacientes	- Mayor actividad: >ARR, >carga lesional. - Mayor discapacidad. - Correlación NfL

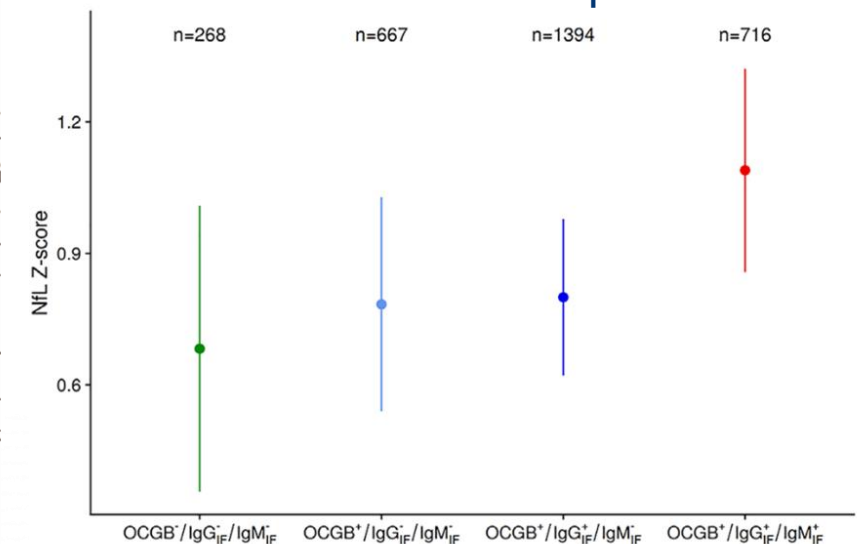


Mayor discapacidad: 63% EDSS 6



Actividad MRI: ↑ lesiones T2

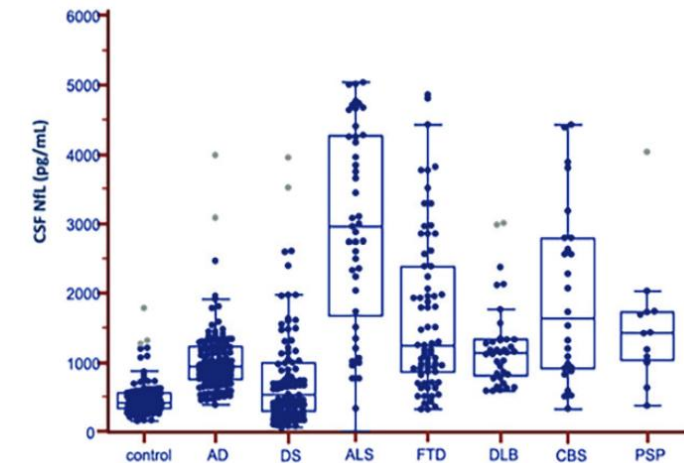
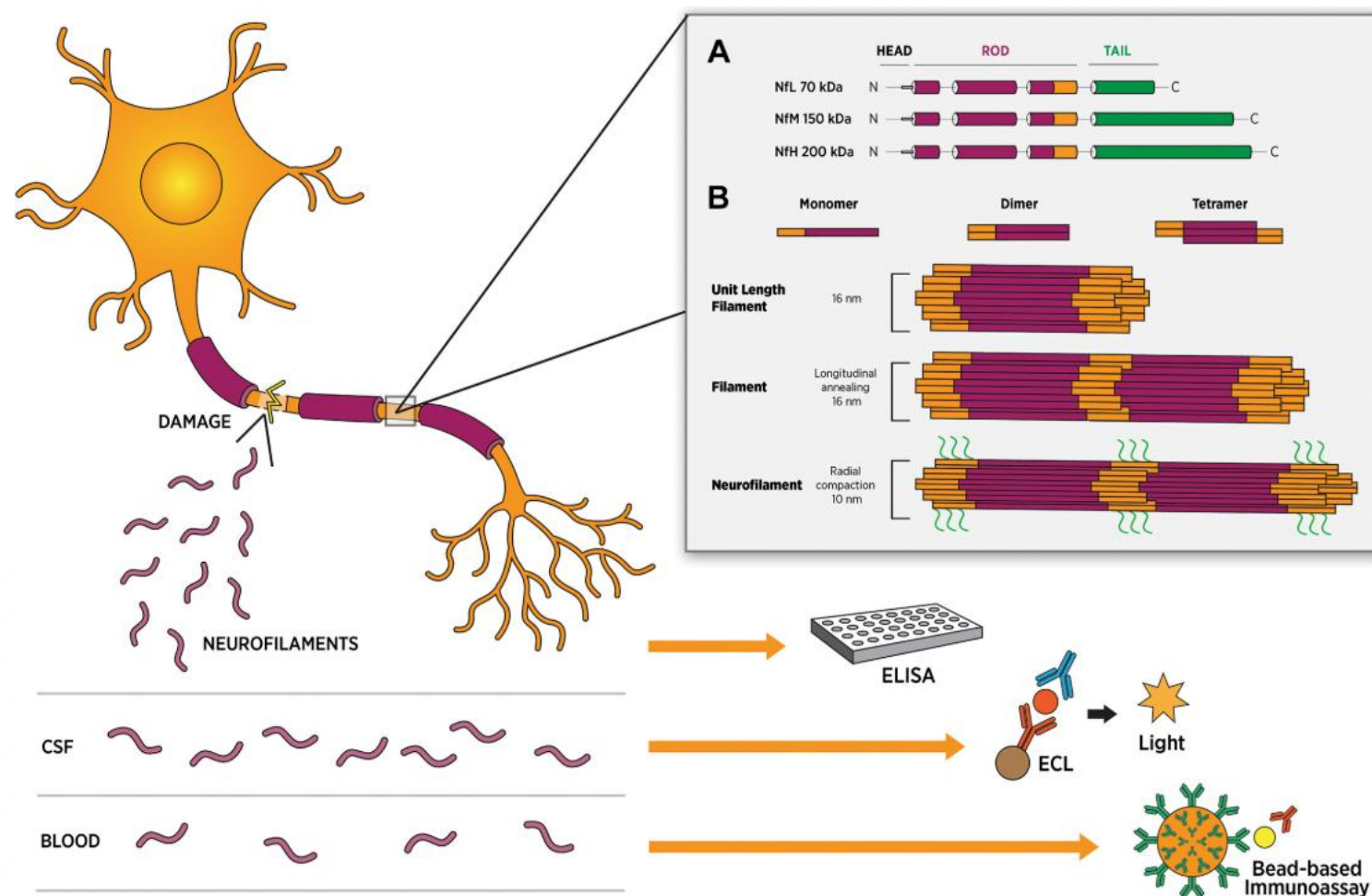
Actividad clínica: < tiempo a un brote



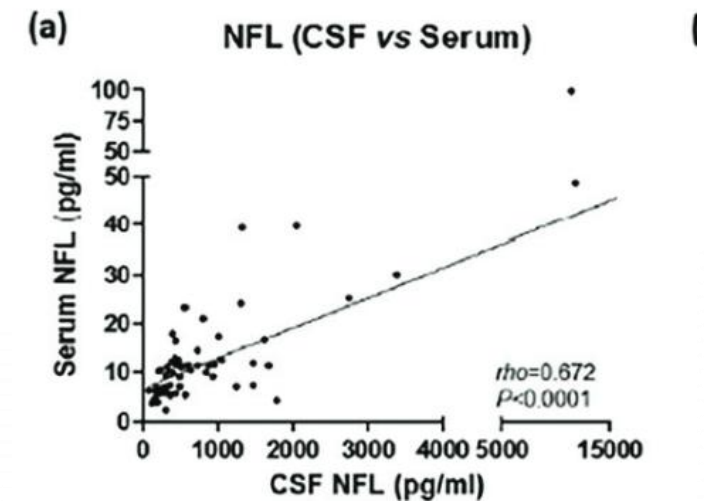
Daño axonal: ↑ NfL



Biomarcador daño neuroaxonal: neurofilamento



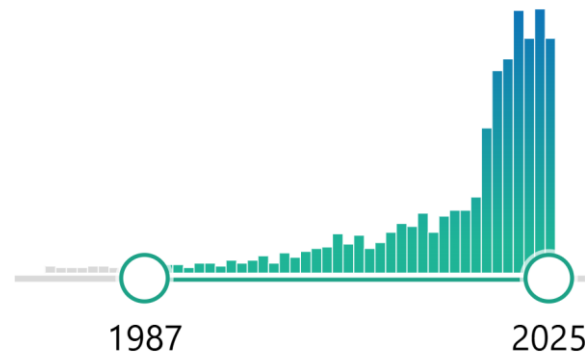
↑ NfL enfermedades neurológicas



Correlación CSF con suero

Papel EM: envuelta por macrófagos y microglia →
↑ autoinmunidad contra los antígenos neuronales

Biomarcadores daño neuronal: **neurofilamento**



Plataformas:

Simoa® (Quanterix: detección digital de molécula única)

Elecsys® - Atellica® - Lumipulse®: ECL

ELLA ®: inmunofluorescencia.

Simoa vs Ella: correlación ($r = 0.86$, $p < 0.0001$). Ella sobreestimó los valores en un 17%, pero dado que los datos eran lineales ($p = 0.57$),
Simoa®, Elecsys®, Atellica®, Lumipulse®: $R^2 \geq 0.95$, pero con valores no intercambiables

Immunoassays			
Targeted			
Simoa	ELISA	Chemiluminescence and electrochemiluminescence	ELLA
 - Discovery ☒ - Targeted ☒ - In research ☒ - In the clinic ☒	 - Discovery ☒ - Targeted ☒ - In research ☒ - In the clinic ☒	 - Discovery ☒ - Targeted ☒ - In research ☒ - In the clinic ☒	 - Discovery ☒ - Targeted ☒ - In research ☒ - In the clinic ☒
Highly expensive	Low-cost	Low-cost	Expensive
Intermediate multiplex capabilities	Low multiplex capabilities	Low multiplex capabilities	Intermediate multiplex capabilities
High throughput	High throughput	High throughput	High throughput
Very high sensitivity	Low sensitivity	High sensitivity	High sensitivity
High specificity*	High specificity*	High specificity*	High specificity*
Simple sample preparation	Simple sample preparation	Simple sample preparation	Simple sample preparation
Easy data analysis	Easy data analysis	Easy data analysis	Easy data analysis

Método de detección recomendado

LCR: ELISA

Suero: Simoa.

*** Mismo laboratorio

Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management



Pronóstico

sNfL ↑ → brote → aparición de Gd+

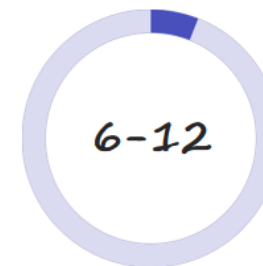
↑ sNfL **6m-1 año** antes del brote

↑ sNfL **1-2 años** antes de **CDW** (+GFAP)



Respuesta Terapéutica

Descenso $\geq 40\%$ tras DMT =
buena respuesta.



Meses para normalización de
NfL en LCR tras tratamiento
efectivo (1)



Factores de confusión

Edad ↑, IMC ↓, ERC ↑ → ajustar por z-score.



Interpretación

El uso de Z-scores o percentiles + RM + clínica

. $Z > 1.5$ o $> 90.^{\circ}$ percentil → alto riesgo de reactivación o progresión próxima.

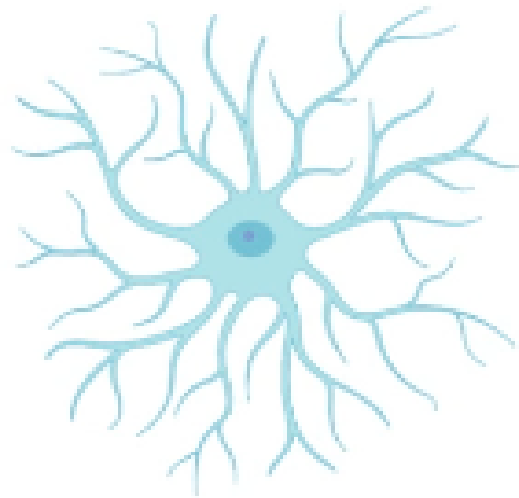
. Descenso de Z-score tras DMT → buena respuesta DMT



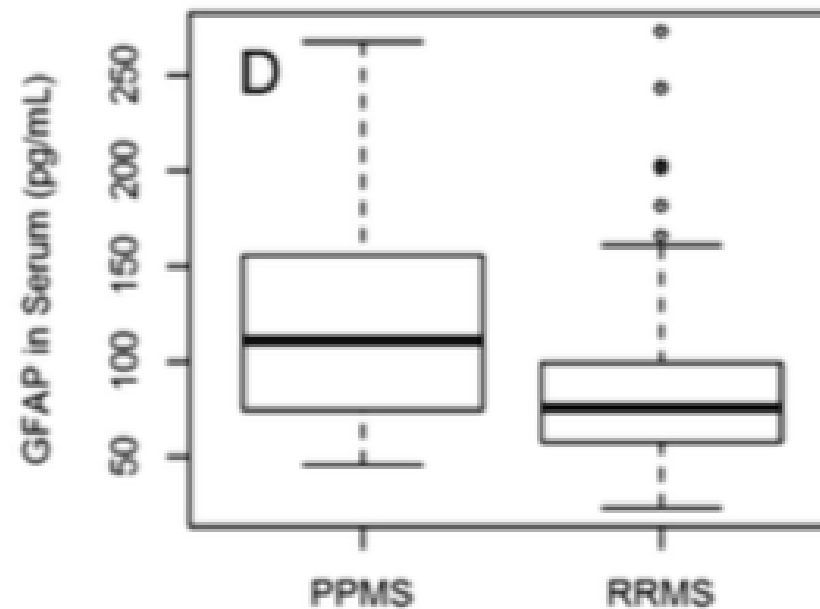
FDA 2021 y EMA 2022



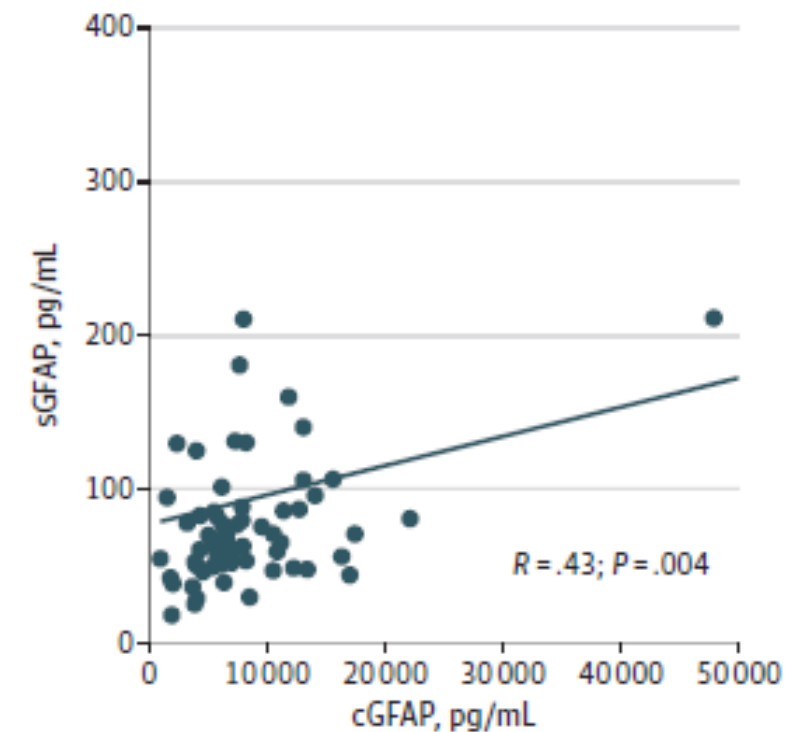
Biomarcadores astrocito: GFAP



Papel EM: liberado por
astrocitos reactivos



A Correlation of sGFAP with cGFAP



Correlación moderada ($R = 0.43$; $p = .004$)

Plataformas:

SIMOA (newly developed single - molecule
array)
Ella®
Alinity
MSD S-PLEX®

Método de detección recomendado

LCR: ELISA
Suero: Simoa.
*** Mismo laboratorio



Factores de confusión

Edad ↑, ♀↑, IMC ↓ → ajustar por z-score.

Biomarcadores astrocito: GFAP

Biomarcador	Pronóstico
GFAP (LCR - suero)	. Discapacidad: CDW, PIRA . Correlación con atrofia SG - tálamo

— sGFAP and sNfL levels high — sGFAP level low and sNfL level high
— sGFAP level high and sNfL level low — sGFAP and sNfL levels low

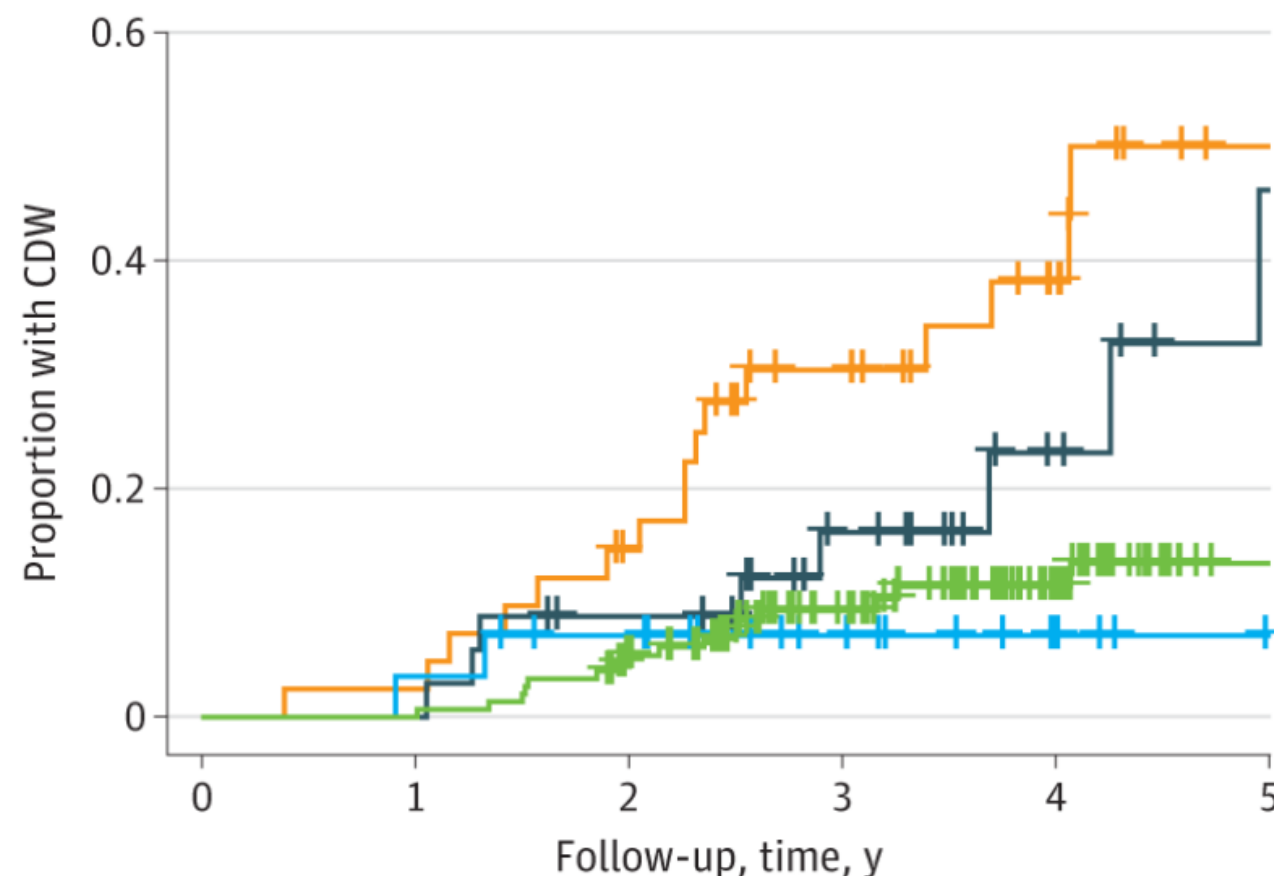
**GFAP detecta progresión
“silenciosa” (sin recaídas ni
lesiones activas)**

Z > 3 = CDW red flag 🚩

CDW en 6 meses - Z-score

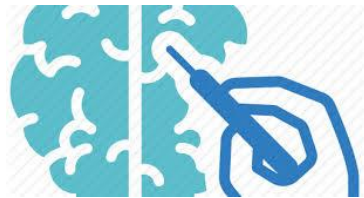
GFAP > 3 → HR 2.88 (IC95%: 1.21–6.84; p = 0.016)

GFAP > 3 + NfL ≤ 1 → HR 4.31, p=0.006





Introducción biomarcadores en EM



Biomarcadores validados y emergentes



Integración a la práctica clínica

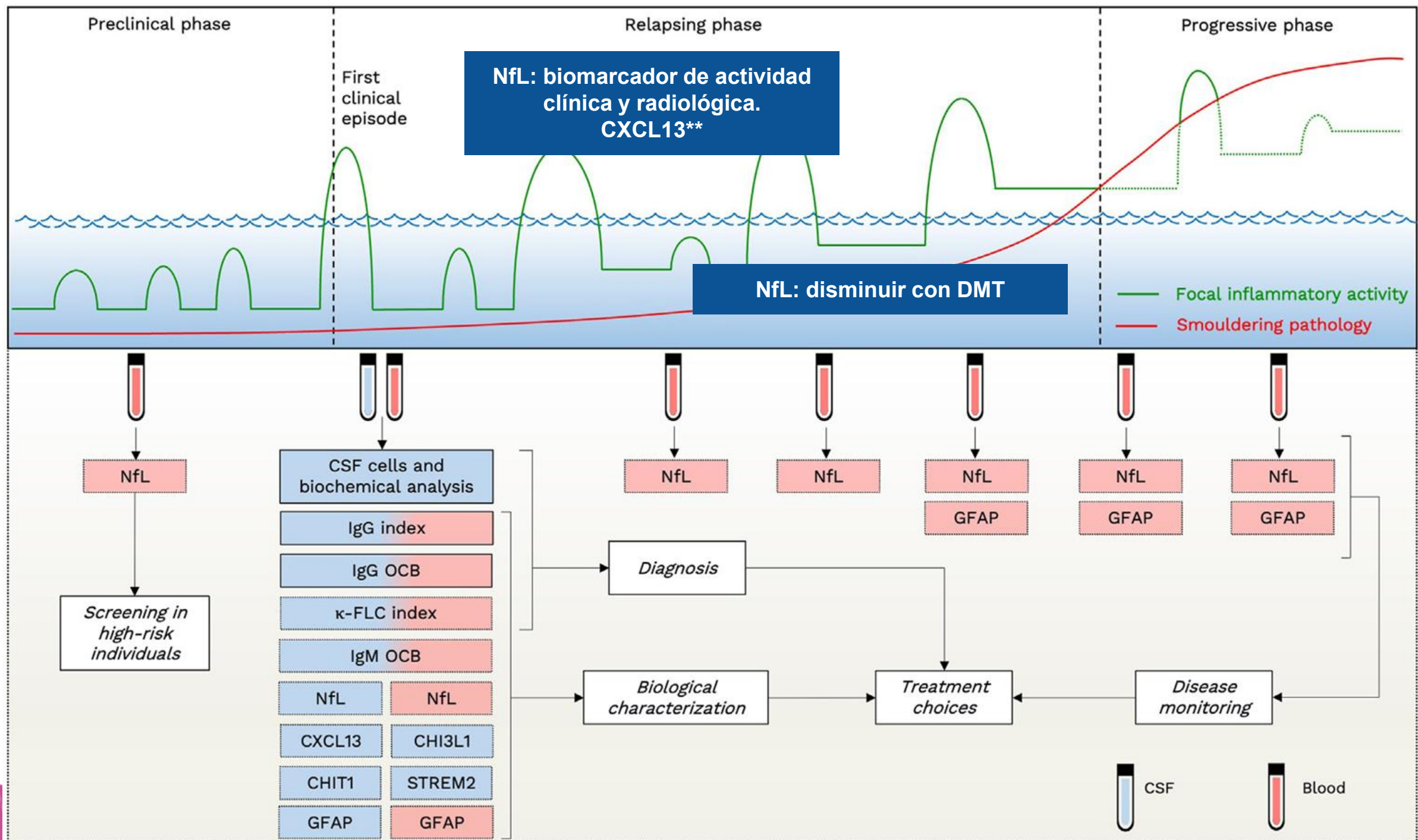


Experiencia local



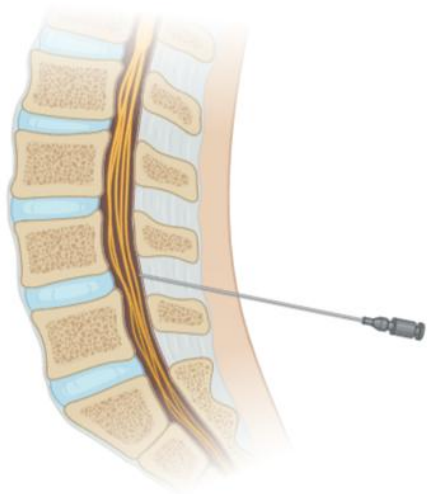
BOC, κ -FLC $\rightarrow$ mayor riesgo
de EMCD / diagnóstico

Progresiva: GFAP, CHI3L1, CHIT1.
Inflamación compartimentalizada y neurodegeneración glial.



Diagnóstico de Esclerosis Múltiple: BOC o kFLC?

Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis



- κ -FLC y/o BOC (gold standard) uso **según disponibilidad.**
- κ -FLC como prueba de **primera línea**
- BOC como confirmación en **casos dudosos***
 - κ -FLC $< 3.3 \rightarrow$ BOC (-) VPN 99%
 - κ -FLC 3.4-6 $\rightarrow$ realizar BOC ** o viceversa
 - κ -FLC $> 6.1 \rightarrow$ BOC (+) $\rightarrow$ *confirma EM sin BOC*

Cada laboratorio debe validar el punto de corte k-FLC index 6.1

Pronóstico de Esclerosis Múltiple



1

Criterios McDonald 2024 → diagnóstico más temprano, estratificar riesgo, predecir progresión y personalizar tratamiento.

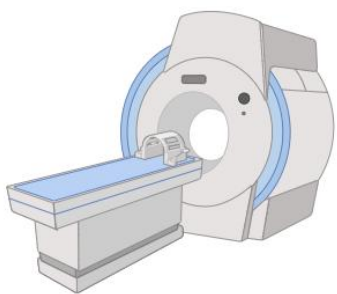
2

Los biomarcadores **NfL** y **GFAP** → diferenciar EM remitente de EM progresiva.

- NfL: biomarcador de actividad
- GFAP: biomarcador emergente de progresión.

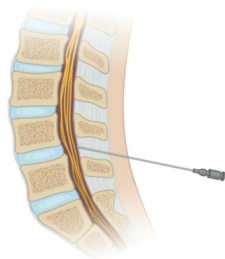
Interpretación integrada:

1 + 2



DIS/DIT

**Carga lesional*



Respuesta inmune
intratecal.



Daño axonal y glial
en curso

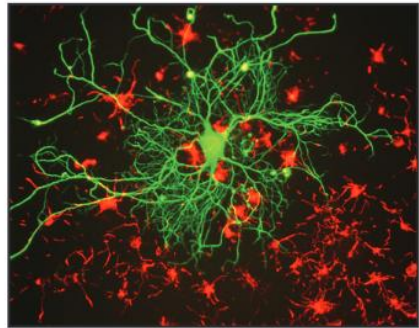
RM + LCR + suero constituye el nuevo paradigma clínico-prognóstico de la EM.

♦ **Inflamatorio activo** → NfL↑, RM+ → DMT alta eficacia - Escalamiento terapéutico.

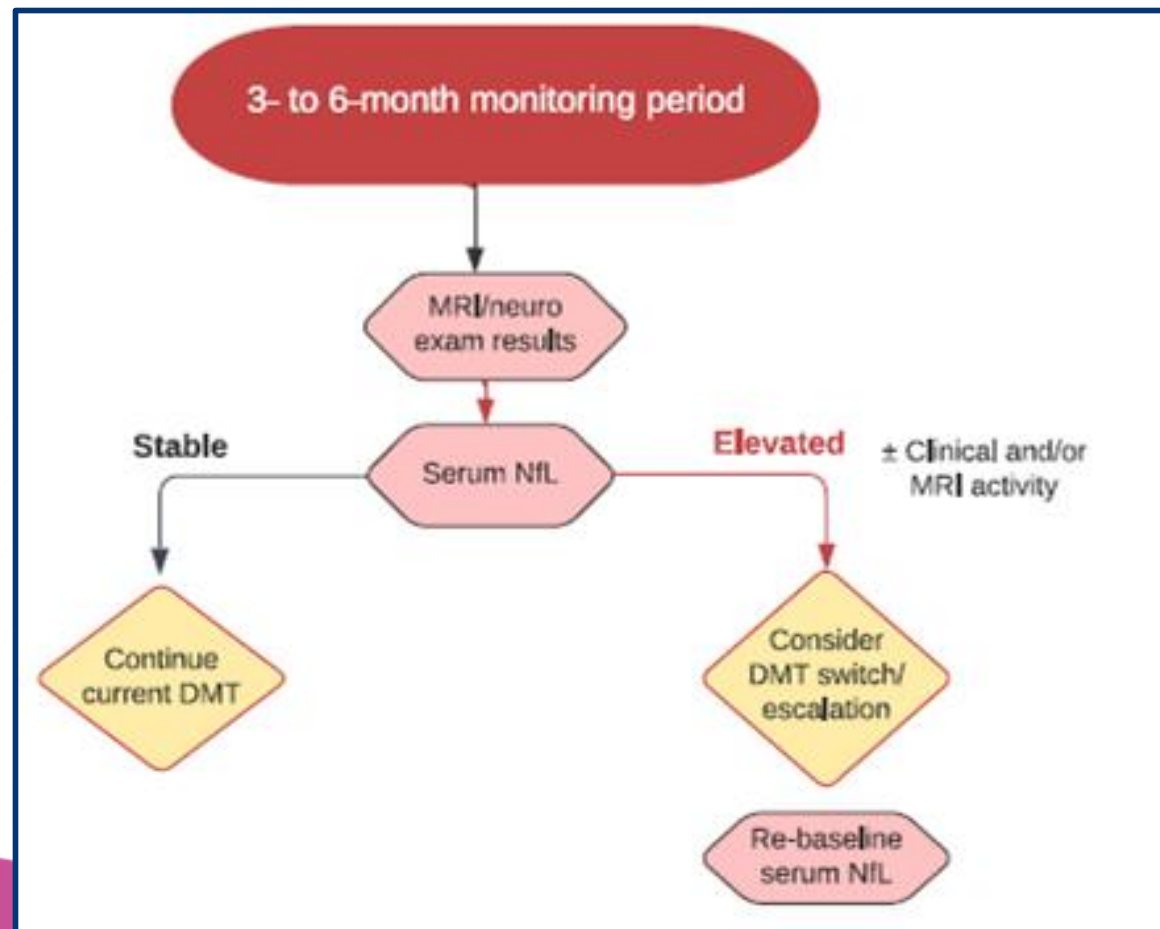
KFLC ≥ 100: > actividad clínica, radiológica y CDW

♦ **Degenerativo no inflamatorio** → GFAP↑, NfL↔ → Enfoque neuroprotector y rehabilitador.

Respuesta a tratamiento de Esclerosis Múltiple



CMSC Consensus Statement on Neurofilament Biomarkers in Multiple Sclerosis



Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management

Medición basal: al diagnóstico o previo a DMT.

Control: a los 3–6 meses tras recaída o cambio de DMT.

- ↓ $\geq 40\%$ → *respuesta favorable*
- ↑ o sin cambio → *escalamiento DMT*

Complementar con: RM, OCT, EDSS.

Usar z-score o percentiles ajustados por edad/IMC/VFG.

Integrar con GFAP en pacientes con EM progresiva.

Serum Neurofilament Light Chain Reference App

Serum Neurofilament Light Chain (sNfL) Reference App for the Simoa NF-light assay (HD-X)

NfL assay
Quanterix Simoa NF-light Advantage (PLUS) ▼

Lot/Version
V2 Advantage (PLUS) Kit - lots 503215, 503862 and later ▼

No transformation needed - the measurement is compatible with the values in the reference database described in [1].

NfL level in serum (in pg/ml)
10

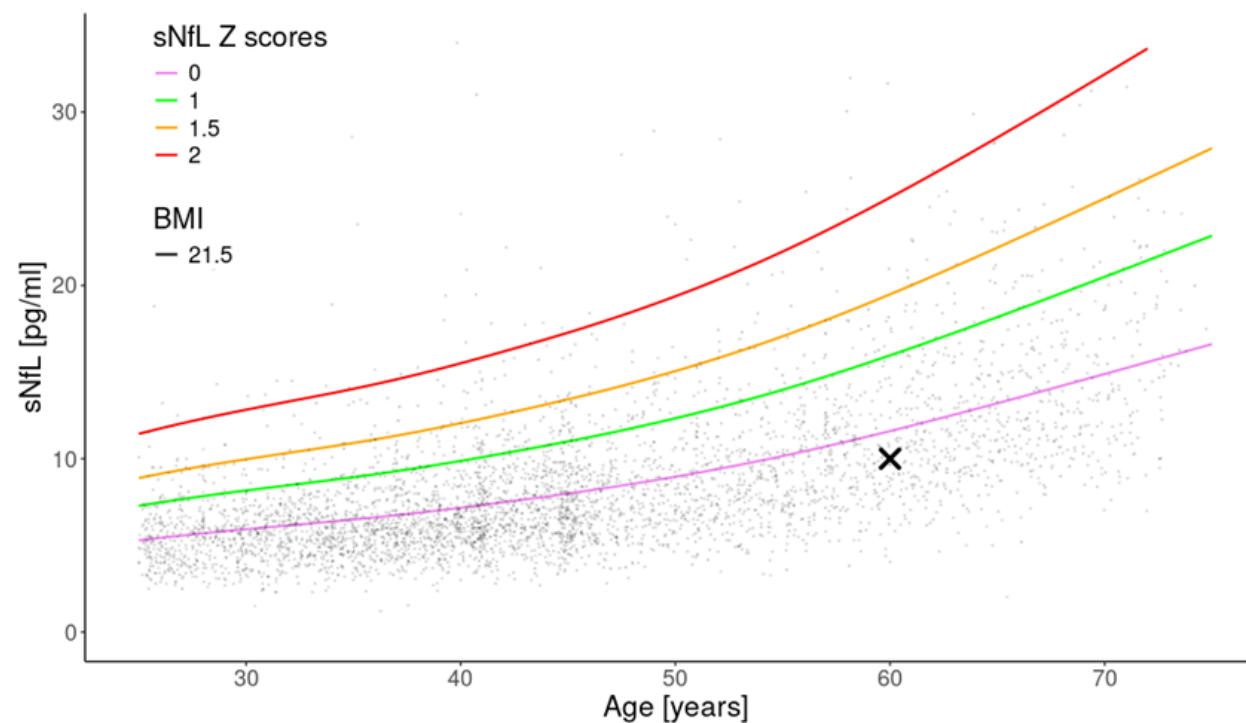
Age (in years)
60

For Body Mass Index (BMI), please select on the following:
☐ BMI not known
☐ BMI known
☒ Calculate BMI

Height (in meters)
1,6

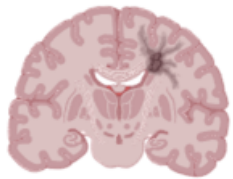
Weight (in kilogram)
55

sNfL of 10 pg/ml at 60 years and BMI of 21.5 kg/m²: Z score=-0.52

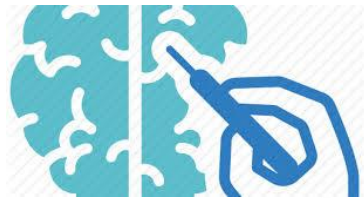


ID	Age	sNfL	BMI	Percentile	sNfL Z score
1	60	10	21.5	30	-0.52

A serum NfL (sNfL) level of 10 pg/ml as measured by the **Simoa NF-light (Quanterix; on the HD-X machine)** assay at an age of 60 years and a BMI of 21.5 kg/m² corresponds to a **sNfL Z score of -0.52** (i.e. number of standard deviations from the mean in healthy controls) which is equivalent to the **30th**



Introducción biomarcadores en EM



Biomarcadores validados y emergentes



Integración a la práctica clínica

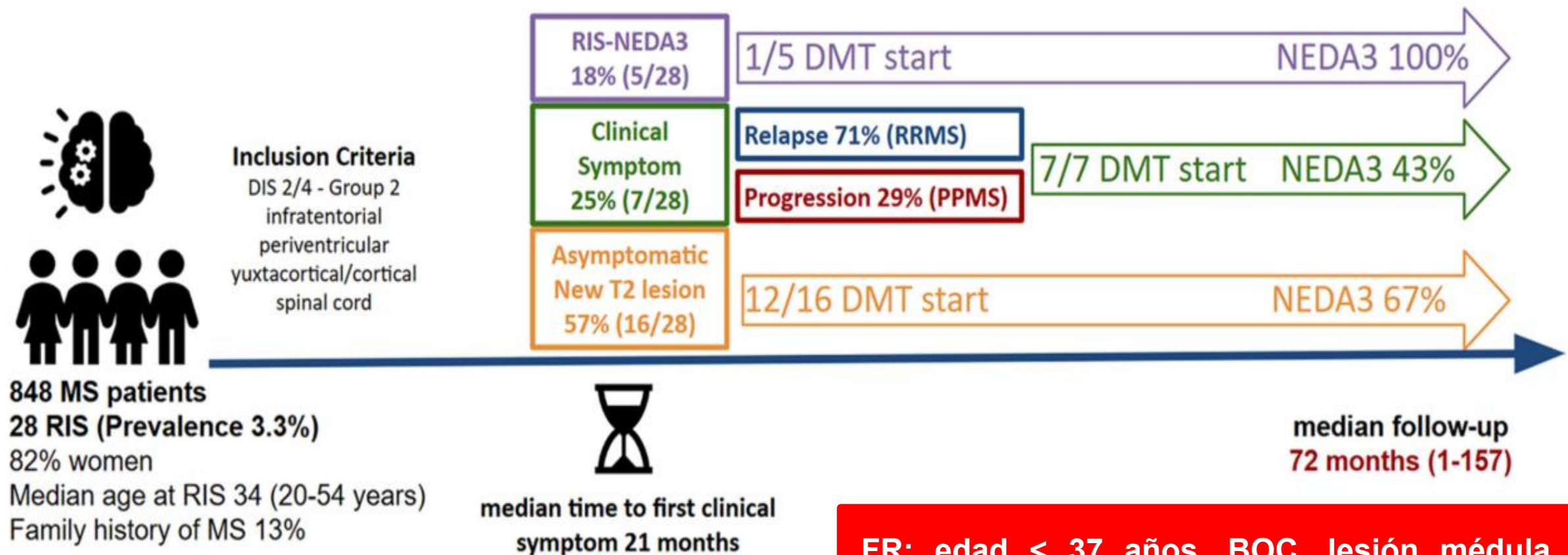


Experiencia local



Radiologically isolated syndrome: A 6-year follow-up study in Chile

Felipe Condeza^a, Alicia Muñoz^a, Carolina Pelayo^a, Lorena García^{a,b}, Adolfo Del-Canto^a, Manuel Orellana^a, Leticia Gutierrez^a, Ignacio Guzman^a, Lukas Jürgensen-Heinrich^a, Juan De-La-Barra^a, Nicole Guenim^a, Sebastian Bravo-Grau^c, Juan-Pablo Cruz^c, Bernardita Soler^{a,b}, Claudia Cárcamo^a, Ethel Ciampi^{a,b,*} 



FR: edad < 37 años, BOC, lesión médula y lesión infratentorial.



Índice Kappa en Líquido Cefalorraquídeo

*Elaborado en Abril 2025 por Dr. Francisco Vera.
Revisado y Aprobado por TM Jacqueline Parada.*

Código del Examen

: 3000

Nombres del Examen

: K-Index en LCR, Síntesis intratecal de cadenas livianas Kappa libres

Características demográficas			DIT EM	
Sexo	Edad	Fenotipo	BOC	Kappa
M	25	Recurrente	(-)	(-)
F	47	Progresivo	(+)	(+)
F	41	Progresivo	(+)	(+)
M	38	Recurrente	(+)	(+)
F	40	RIS	(-)	(+)
M	36	Recurrente	(+)	(+)
F	25	Recurrente	(+)	(+)
F	25	RIS	(+)	(+)

Método: turbidimetría

DIT

BOC positivas: 6/7

Índice Kappa positivo: 7/7 → **15%**

Concordancia

McNemar: p = ns (muestra pequeña)

PABAK = 0.71 → Concordancia sustancial

Mensajes claves



Los biomarcadores biológicos de **diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica** permiten objetivar la **inflamación intratecal** y el **daño axonal/glial**.



Diagnóstico: κ -FLC - BOC según disponibilidad, BOC si hay duda o viceversa.

Pronóstico: Integración de **RM + LCR + suero**

Actividad/Respuesta: **NfL** (ideal con Z-score).

Progresión: **GFAP**.

En evaluación: **CXCL13** y nuevas aplicaciones de κ -FLC.



MEDICINA PERSONALIZADA:
caracterización y predicción
individual de los pacientes.



Es imprescindible **fortalecer estudios en vida real** para validar el uso sistemático de biomarcadores en la práctica clínica.

