

## **Nous biomarcadors en plasma per a l'esclerosi múltiple: neurofilaments de cadena lleugera (NfL) i proteïna GFAP.**

L'**esclerosi múltiple** (EM) és una malaltia inflamatòria, desmielinitzant i degenerativa del sistema nerviós central (SNC), caracteritzada per una presentació clínica heterogènia i una evolució incerta. L'objectiu terapèutic prioritari és la consecució de l'estat NEDA-3 (sense evidència d'activitat de la malaltia), ja que la prevenció de les recaigudes clíniques i l'activitat subclínica és determinant per frenar el dany neuroaxonal acumulatiu i la progressió de la discapacitat.

### **Nous biomarcadors pronòstics i de monitorització**

En els darrers anys, la identificació de nous biomarcadors ha transformat el seguiment de l'EM. Aquests permeten monitoritzar l'activitat de la malaltia i l'eficàcia dels tractaments modificadors de la malaltia (DMT) de manera més objectiva que l'avaluació clínica aïllada. La capacitat d'aquests marcadors per preveure futurs brots i detectar activitat subclínica permet als clínics intensificar el tractament de forma precoç o seleccionar aquells pacients tributaris de teràpies d'alta eficàcia des del diagnòstic si presenten un perfil més agressiu. Així, aquests biomarcadors actuen com a indicadors pronòstics crucials per a millorar la personalització del tractament dels pacients.

Dins del panell de nous biomarcadors, destaquen els neurofilaments de cadena lleugera (NfL) i la proteïna àcida fibril·lar glial (GFAP):

- **Neurofilaments de cadena lleugera (NfL):** Són proteïnes específiques del citoesquelet axonal que estan presents tant al sistema nerviós central (SNC) com al sistema nerviós perifèric. La seva funció principal és mantenir estabilitat estructural, l'homeòstasi i la polarització axonal. Amb el dany o degeneració axonal, els neurofilaments s'alliberen a l'espai extracel·lular i passen al líquid cefaloraquídi (LCR) i a la sang. Són indicadors directes del dany neuronal i la seva elevació es correlaciona amb l'activitat inflamatòria (brots i noves lesions a la ressonància magnètica) i la progressió de la discapacitat.
- **Proteïna àcida fibril·lar glial (GFAP):** És una proteïna de filament intermedi expressada específicament pels astròcits, els quals comprenen aproximadament el 20% de les cèl·lules del cervell humà. Aquestes cèl·lules realitzen funcions essencials al SNC, com el manteniment de la barrera hematoencefàlica, la regulació dels nivells de neurotransmissors i la resposta a les lesions. Concentracions elevades de GFAP

# Catlab Informa

reflecteixen l'activació astrocitària (astrogliosi reactiva) i la pèrdua d'integritat del SNC. En l'EM, la GFAP s'ha associat estretament amb fenotips progressius i la progressió independent de l'activitat de brots (PIRA).

## **Implementació a la rutina clínica: del LCR al plasma**

Històricament, aquests biomarcadors es detectaven en LCR, però la transició de la mesura al plasma/sèrum ha estat possible gràcies a tecnologies ultrasensibles com el SIMOA (Single Molecule Array) i sistemes automatitzats com el Lumipulse G (Fujirebio). La mesura en plasma permet una implementació fàcil a la rutina diària, ja que s'obté mitjançant una extracció de sang convencional, sent una alternativa mínimament invasiva i repetible que evita les complicacions de la punció lumbar.

## **Metodologia analítica a Catlab**

Un repte important és que no existeix actualment cap calibrador internacional universal per a aquests biomarcadors, la qual cosa implica que els resultats obtinguts per diferents mètodes (com SIMOA o Lumipulse) no són directament comparables entre si. A Catlab, s'utilitza l'analitzador automatitzat Lumipulse G (Fujirebio) per a la quantificació de NfL i GFAP en plasma, un sistema basat en un immunoassaig de quimioluminescència (CLIA). La bibliografia indica que el Lumipulse presenta una excel·lent precisió (CV <5%) i una forta correlació amb el mètode de referència SIMOA. En el cas dels NfL, el Lumipulse tendeix a donar valors lleugerament superiors als de SIMOA.

## **Consideracions analítiques**

Per garantir la fiabilitat dels resultats, es recomanen els següents requeriments preanalítics:

- Extracció de la mostra preferiblement en dejú.
- Ús de tubs amb EDTA per a plasma.
- Centrifugació dins de les 3 hores posteriors a l'extracció i traspasar el plasma en un tub de polipropilè per evitar l'adhesió de les proteïnes d'interès al tub.
- Emmagatzematge a -80°C si l'anàlisi no és immediat.

## **Interpretació dels resultats**

És fonamental tenir en compte que aquests biomarcadors estan influenciats per factors fisiològics: els valors augmenten amb l'edat, es veuen afectats per l'IMC (pel volum de

# Catlab Informa

distribució) i/o per la funció renal. Els valors de normalitat s'han d'establir en funció d'aquests paràmetres per evitar interpretacions errònies.

Per harmonitzar els resultats i ajustar-los a les característiques individuals, s'utilitza el *z-score*. Calculadores com la disponible a la plataforma on-line del grup d'investigació de Dr. Kuhle del Centre d'EM de l'Hospital Universitari de Basilea (Suïssa), permeten introduir el mètode utilitzat, el valor obtingut, l'edat i l'IMC del pacient per obtenir un valor normalitzat (*z-score*) per pacient respecte a una base de dades de controls sans ajustada per edat i IMC:

Per a NfL: <https://shiny.dkfbasel.ch/baselNflreference>

Per a GFAP: <https://shiny.dkfbasel.ch/baselGFAPreference>

La interpretació dels resultats dels NfL en funció del **z-score** és la següent:

Z-score	Percentil	Interpretació Clínica
< 0.84	<80	Nivells dins del rang de normalitat.
≥0.84 - ≤1.5	80 - 93.3	Nivells lleugerament elevats; suggereixen activitat al límit de la normalitat.
> 1.5 - ≤ 2.0	93.3 – 97.7	<b>Patològic.</b> Associat a un risc 3 vegades superior d'activitat clínica o a la ressonància magnètica.
> 2.0	> 97.7	<b>Patològic.</b> Nivells fortament elevats; risc molt alt de progressió de la discapacitat.

Per a la monitorització longitudinal dels NfL, s'utilitza el **Valor de Canvi de Referència (RCV)**. El RCV permet establir si el % de variació (valor absolut), entre els valors de dues determinacions successives en un mateix pacient és significativament superior a la variabilitat biològica (segons el valor de variació biològica de la base de dades de l'EFML) i analítica (segons la variació intrínseca de l'analitzador), indicant així una activitat real de la malaltia:

% variació augmentat (2<sup>a</sup> mostra > 1<sup>a</sup> mostra)(valor absolut):

Si el % és > RCV: increment significatiu respecte al valor previ.

Si el % és ≤ RCV: increment *no* significatiu respecte al valor previ.

% variació disminuït (2<sup>a</sup> mostra < 1<sup>a</sup> mostra) (valor absolut):

Si el % > RCV: disminució significativa respecte al valor previ.

Si el % ≤ RCV: disminució *no* significativa respecte al valor previ.

# Catlab Informa

Cal recordar que, a diferència dels NfL que poden presentar pics aguts, la GFAP no sol variar significativament amb el temps de forma aguda, sent més estable com a marcador de progressió crònica.

## Recomanacions de determinació

S'aconsella realitzar la determinació d'aquests biomarcadors en els següents contextos i freqüències:

- **Al diagnòstic:** Per establir un valor basal i un perfil pronòstic inicial. Uns NfL alts prediuen una conversió més ràpida de CIS (síndrome clínicament aïllat) a EM.
- **Monitorització del tractament:** Mesura als 3-6 mesos d'iniciar o canviar un DMT per confirmar la resposta terapèutica (normalització del *z-score*).
- **Pacients estables (NEDA-3):** Determinació cada 3-6 mesos per detectar activitat subclínica.
- **Post-activitat:** 3-4 mesos després d'un brot o nova lesió en RM per establir un nou basal.
- **Casos d'incertesa:** Per confirmar l'activitat en sospites de pseudobrots o en formes progressives de difícil avaluació clínica.

**Mireia Fonolleda Ramboux**

FEA Immunologia

**Mireia Pallarés Borràs**

FEA Immunologia

**Judit Vidal**

Resident Anàlisis Clíniques

[www.catlab.cat](http://www.catlab.cat)

# Catlab Informa

## Bibliografía

1. Kamada J, Hamanaka T, Oshimo A, Sato H, Nishii T, Fujita M, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein's Usefulness as an Astrocyte Biomarker Using the Fully Automated LUMIPULSE® System. *Diagnostics*. 2024;14(22):2520.
2. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suárez-Calvet M, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac174.
3. Suárez-Calvet M, Abdelnour C, Alcolea D, Mendióroz-Iriarte M, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, et al. Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2024; (En prensa).
4. Tortosa-Carreres J, Cubas-Núñez L, Castillo-Villalba J, Forés-Toribio L, Gasque-Rubio R, Quintanilla-Bordas C, et al. Cross-platform analytical assessment of serum GFAP quantification in multiple sclerosis: SIMOA versus two automated immunoassays. *Front Neurol*. 2025;16:1682198.
5. Delaby C, Ladang A, Martinez-Yriarte J, Zecca C, Logroscino G, Körtvelyessy P, et al. Clinical use and reporting of neurofilament quantification in neurological disorders: A global overview. *Alzheimers Dement*. 2025;21(6):e70343.
6. Nicoletta V, Fiorenza M, Monteiro I, Novarella F, Sirica R, D'Angelo M, et al. Clinical utility of the Lumipulse™ immunoassay for plasma neurofilament light chain in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2024;463:123115.
7. Gasque-Rubio R, Cubas-Nuñez L, Tortosa-Carreres J, Forés-Toribio L, Castillo-Villalba J, Carratalá-Boscá S, et al. Comparative Assessment of Simoa and Lumipulse for Measuring Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis Patients. *Acta Neurol Scand*. 2024;2024:1950913.
8. García Domínguez JM, Villar LM, Arrambide G, Blanco Y, Calles MC, Casanova B, et al. Relevance of serum neurofilament light chain determination as a biomarker in multiple sclerosis. Consensus of the Spanish Society of Neurology's Study Group on Multiple Sclerosis and Related Neuroimmune Diseases. *Neurología*. 2025; (En prensa).
9. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli O, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):246-257.