



**TURUN  
YLIOPISTO**

## **Multippeliskleroosin biomerkkiaineet**

Turun yliopisto  
Teknillinen tiedekunta  
Biokemian tutkinto-ohjelma (LuK)

Laatija:  
Ida-Kaisa Suontama

25.5.2024  
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.



**Oppiaine:** Biokemia

**Tekijä:** Ida-Kaisa Suontama

**Otsikko:** Multippeliskleroosin biomerkkiaineet

**Ohjaaja:** Eeva-Christine Brockmann

**Sivumäärä:** 20 sivua

**Päivämäärä:** 25.5.2024

Tutkielmassa käsitellään nykyisiä ja potentiaalisia tulevaisuuden biomerkkiaineita multippeliskleroosin eli MS-taudin diagnosointiin. MS-tauti on keskushermostoon vaikuttava autoimmuunisairaus, jossa hermosoluja suojaavat myeliinitupet alkavat rappeutua. Rappeutuma-alueille muodostuu tulehduspesäkkeitä, plakkeja. Plakeissa aiheutuvat vauriot voivat olla pysyviä tai väliaikaisia, ja niitä voi ilmaantua eripuolille keskushermostoa. MS-taudin diagnosointi perustuu tällä hetkellä keskushermoston kuvantamistutkimuksiin, taudin oirekuvaan, poissulkuun sekä aivo-selkäydinnestetutkimuksiin. Taudille spesifistä biomerkkiainetta ei vielä tunneta, osittain siksi koska tarkka tautipatologia ei ole vielä selvillä. Biomerkkiaineilla tarkoitetaan sellaisia tunnistettavia biologisia indikaattoreita, joilla voidaan saada tietoa taudista. Tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan MS-taudin biomerkkiaineita niiden diagnostisten ja prognostisten ominaisuuksien kannalta. Yleisin MS-taudin diagnosointiin käytettävä biomerkkiaine on oligoklonaaliset immunoglobuliinifraktiot. Näitä fraktioita tutkitaan sekä verestä että aivo-selkäydinnesteestä. Tulevaisuuden biomerkkiaineista potentiaalisin on N-asetyylispartaatti, joka liittyy suoraan MS-taudin patologiaan. Tämä vaatii vielä kuitenkin tarkempaa tutkimusta. MS-taudille ihanteellinen biomerkkiaine olisi sille spesifinen, helposti tulkittavissa ja tutkittavissa verikokeen avulla.

**Avainsanat:** Multippeliskleroosi, MS-tauti, biomerkkiaine, myeliini

## Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>MS-taudin diagnostiikka</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>MS-taudin biomerkkiaineet</b> .....	<b>7</b>
3.1.	Aksonivaurioiden biomerkkiaineet .....	8
3.2.	Neuronivaurioiden biomerkkiaineet.....	11
3.3.	Gliasolujen toimintahäiriöiden biomerkkiaineet .....	13
3.4.	Tulevaisuuden biomerkkiaineet .....	14
<b>4</b>	<b>Yhteenveto</b> .....	<b>17</b>
	<b>Lähteet</b> .....	<b>18</b>

# 1 Johdanto

MS-tauti (Multippeliskleroosi) on keskushermostoon vaikuttava autoimmuunisairaus. MS-tauti ilmenee yleisimmin 20–40-vuotiailla naisilla. Tauti jaetaan aaltomaiseen muotoon (Relapsing-remitting MS, RRMS), ensisijaisesti etenevään muotoon (Primary-progressive MS, PPMS) ja toissijaisesti etenevään muotoon (Secondary-progressive MS, SPMS) (Yang ja muut 2022). Näistä aaltomainen muoto on yleisin. Oireet ilmenevät niin kutsutuissa pahenemisvaiheissa. Tyypillisiä oireita ovat näkö- ja tasapainohäiriöt, ataksia, virtsankarkailu sekä kognitiiviset vaikeudet. MS-taudissa T-lymfosyytit hajottavat hermojen myeliiniproteiini-vaippaa muodostaen tulehduspesäkkeitä eli plakkeja. Pesäkkeiden laatu, sijainti ja tulehduksen kesto määrää oirekuvan. (Huang ja muut 2017.)

MS-taudissa tulehduspesäkkeitä muodostuu useimmiten valkean aineen alueelle hermojen myeliinituppien ympärille. MS-taudin puhkeamisriskiä on todettu nostavan aiemmin sairastettu Epstein-Barrin virus. Taudin puhkeaminen on yhdistetty etenkin nuorena sairastettuun virusinfektioon, jonka aikana lymfosyytit oppivat tunnistamaan myeliinin pintarakenteen. Näin seuraavan infektion kohdalla T-lymfosyytit saattavat läpäistä veri-aivoesteen ja kohdatessaan myeliiniproteiinin käynnistää sen hajottamisen, demyelinaation. Alkuvaiheessa oligodendrosyytit voivat vielä korjata vaurioitunutta myeliinituppea, mutta vähitellen myös remyelinaatio eli myeliinin uudelleenrakennus vähenee. (LoPresti 2022.)

Taudin tarkkaa patogeneesiä ei vielä tunneta. Nykytiedon mukaan autoimmuunireaktiossa vallitseva T-solutyyppi on CD8+, joka toimii yhdessä CD4+-solutyyppin ja makrofagien kanssa. CD4+ toimii tunnistajana myeliinin pintaproteiineille. CD8+ aiheuttaa kudonvaurioita, kuten aksonien demyelinaatiota ja pidemmälle edetessään aksonikatoa. Paikallisissa tulehduspesäkkeissä ilmenee myös oligodendrosyyttikatoa, astrosyyttien proliferaatiota (solumäärän kasvua) sekä sitä seuraavaa gliosia eli gliasolujen arpeutumista. (Huang ja muut 2017.)

Biomerkkiaineilla (engl. biomarker) pyritään selvittämään tautien diagnostiikkaa, etenemistä ja hoitovastetta. Biomerkkiaineet voivat olla molekyylijä, sivutuotteita tai muita biologisia indikaattoreita. Ihanteellinen merkkiaine on taudille spesifinen sekä helposti ja kustannustehokkaasti tutkittavissa, esimerkiksi ELISA- tai western blot -menetelmällä. MS-taudin kohdalla haasteita asettaa se, ettei tautipatologia ole vielä täysin selvillä. MS-taudin

diagnosointi perustuu potilaan oirekuvaan ja muiden tautien poissulkuun. Diagnoosia voidaan vahvistaa erilaisin kuvantamis- ja biomerkkiainetutkimuksin.

## 2 MS-taudin diagnostiikka

MS-taudin diagnosointi perustuu potilaan oirekuvaan ja muiden tautien poissulkuun.

Diagnoosia voidaan vahvistaa erilaisin kuvantamis- ja biomerkkiainetutkimuksin.

McDonaldin kriteerit ovat yleisin sovellettu diagnosointimenetelmä. McDonaldin kriteerit ovat yleisin sovellettu diagnosointimenetelmä. Diagnoosi koostuu aivo-selkäydinnesteen poikkeavan suuresta immunoglobuliini G (IgG)-indeksistä sekä leukosytoosista, magneettikuvissa nähtävistä tulehduspesäkkeistä ja taudinkuvaan sopivasta anamneesista. (Huang ja muut 2017.)

Magneettikuvantamisella (T2-MRI) voidaan tunnistaa tulehduspesäkkeitä sekä harmaan että valkean aineen alueilla. Kyseessä on rutiinitutkimuksissa eniten käytetty menetelmä.

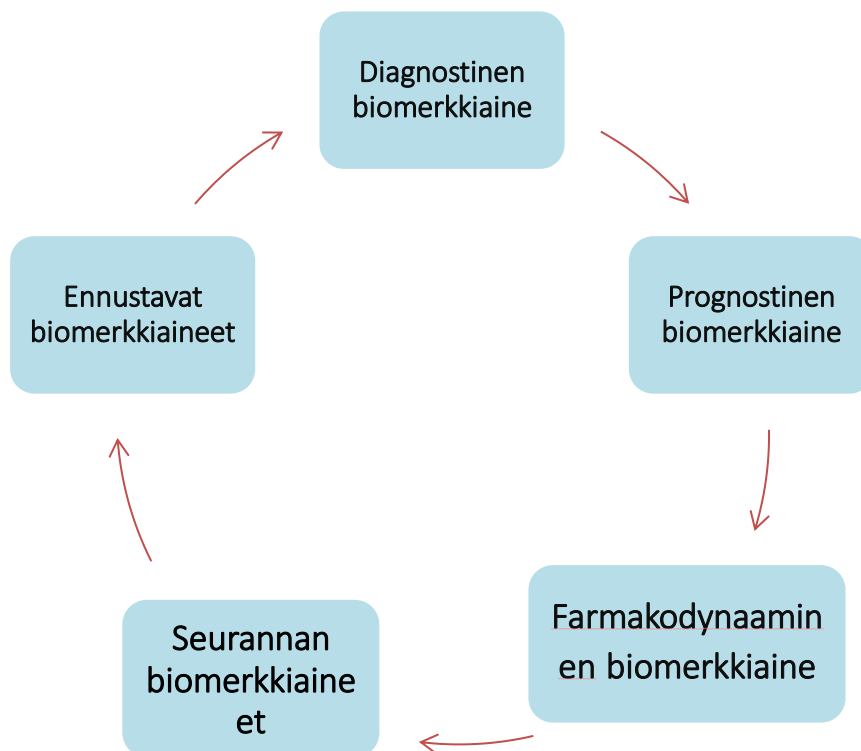
Kuvantamisen epätarkkuus haittaa diagnosointia pahenemisvaiheiden ulkopuolella, sillä MRI havaitsee vain aktiiviset tulehduspesäkkeet aksoni- ja neuronivaurioiden sijaan.

Vaihtoehtoisia kuvantamismuotoja ovat silmän valokerroskuvaus, magneettispektroskopia ja magneettikuvauksen sovellukset. (Yang ja muut 2022.)

Aivo-selkäydinnestetutkimus ilmentää verikokeita tarkemmin keskushermoston tulehdusvastetta. Veren IgG-pitoisuutta verrataan selkäydinnesteestä saatuun pitoisuuteen. MS-diagnoosi vahvistuu indeksin ollessa yli 0,7. Vaihtoehtoisesti voidaan tutkia kevyen neurofilamenttiketjun (Neurofilament light chain, NfL) indeksiä. Aivo-selkäydinnestetutkimus havaitsee keskushermoston vaurioita muulloinkin kuin pahenemisvaiheiden aikana, mutta ei anna tietoa taudin etenemisestä. Samoja indeksejä käytetään myös muiden keskushermostoa rappeuttavien sairauksien diagnosointiin. (Yang ja muut 2022.)

Herätevastetutkimuksessa mitataan hermotuksen kuntoa noninvasiivisesti herätepotentiaalilla. Esimerkiksi visuaalinen herätevastetutkimus suoritetaan mittaamalla ärsykkeen tuottamaa potentiaalimuutosta aivojen kuorikerroksessa. Viivästys ärsykkeen ja potentiaalimuutoksen välillä kertoo demyelinaation aiheuttamista vaurioista hermostossa. (Yang ja muut 2022.)

### 3 MS-taudin biomerkkiaineet



Kuva 1. MS-taudin biomerkkiaineiden luokitukset. (Ziemssen ja muut 2019).

Biomerkkiaineet voidaan jakaa karkeasti viiteen ryhmään (Kuva 1). Ennustavat biomerkkiaineet kertovat potilaan alttiudesta sairastua johonkin tiettyyn sairauteen. Farmakodynaamiset ja seurannan biomerkkiaineet kertovat tarkemmin potilaan statuksesta, sekä lääkepitoisuuksista ja niiden vasteesta. Diagnostisilla biomerkkiaineilla pyritään diagnosoimaan sairaus ja prognostisilla ennustamaan mahdollista taudinkulkua. Tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan MS-taudin biomerkkiaineita kahden jälkimmäisen ominaisuuden kannalta. (Ziemssen ja muut 2019.)

MS-taudin patologian mukaisesti biomerkkiaineita etsitään joko suoraan hermostosta aivo-selkäydinnesteenäytteistä tai verenkierrosta. Hermostovaurioiden osalta keskitytään erikseen aksoneihin, neuroneihin sekä gliasoluihin. Neuronit ovat hermosolujen perusyksikkö, joiden rakenne jaetaan kolmeen osaan: sooma eli runko, tuojahaarake eli dendriitti sekä viejähaarake eli aksoni. (Purves ja muut 2001.) Näistä aksoneilla on myeliinituppi. Aksonivaurioiden biomerkkiaineet ovat siten lähimpänä MS-taudille spesifistä kategoriaa. Pidemmälle edenneissä hermovaurioissa tai -tulehduksessa vaurioita löytyy myös neuroneista sekä glia- eli hermotukisoluista. (Stadelmann ja muut 2019.)

### 3.1. Aksonivaurioiden biomerkkiaineet

Aksoneiden ominaispiirteensä on niitä suojaava myeliinituppi. Aksonivaurioiden biomerkkiaineet (Taulukko 1) ovat myeliinivaipan alta vapautuvia proteiineja tai suoraan myeliinin osia, joiden perusteella aksoneiden vaurioita voidaan todentaa. (Yang ja muut 2022.)

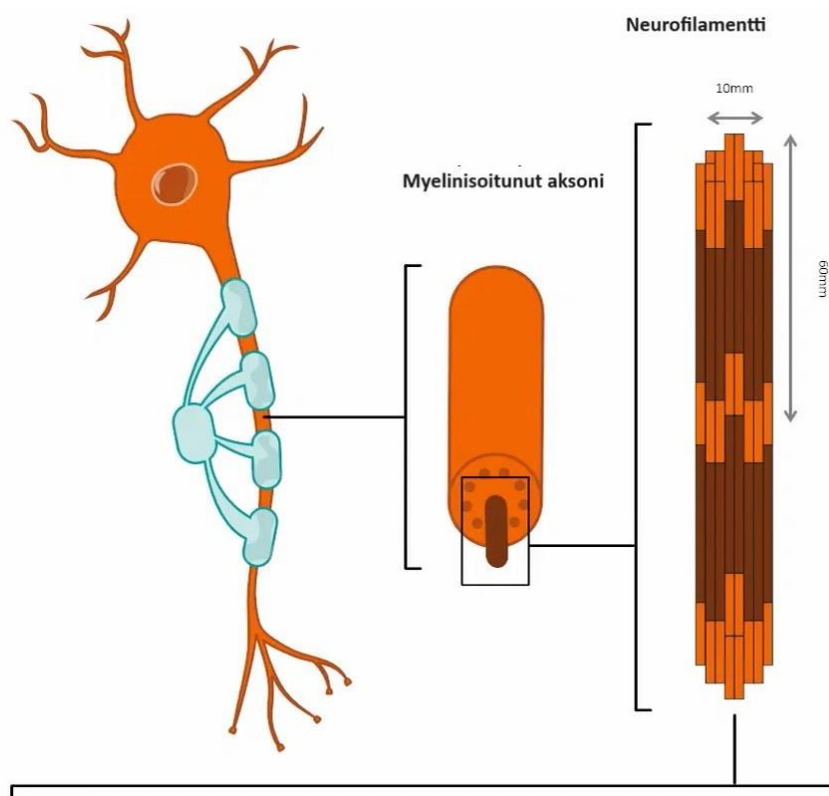
**Taulukko 1.** Aksonivaurioiden biomerkkiaineet.

<b>Biomerkkiaine</b>	<b>Näytetyyppi</b>	<b>Diagnostinen</b>	<b>Prognostinen</b>
<b>Neurofilamentit</b>	Seerumi tai aivonselkäydinneste	Kyllä	Ei
<b>Tau-proteiinit</b>	Aivo-selkäydinneste	Kyllä	Kyllä
<b>Myeliinin emäksinen proteiini</b>	Seerumi tai aivo-selkäydinneste	Ehkä	Ei

#### **Neurofilamentit**

Neurofilamentit ovat hermosolujen tukirangan muodostavia proteiineja, jotka osallistuvat samalla solujenväliseen kuljetukseen. Aksonien myeliinitupit muodostuvat näiden säiemäisten proteiinien ympärille (Kuva 2). Kevyitä neurofilamenttiketjuja (Neurofilament light chain, NfL) vapautuu aksonivaurioiden yhteydessä aivo-selkäydinnesteeseen ja siitä edelleen verenkiertoon. Kohonnutta seerumin NfL-pitoisuutta voidaan havaita erityisherkillä SIMOA (Single-molecule array) -menetelmällä, jolloin vältytään selkäydinpunktiolta näytteen saamiseksi (Bittner ja muut 2021). SIMOA perustuu paramagneettiseen antigeeniin, jolla voidaan havaita huomattavasti tavallisia immunomääritystekniikoita pienempiä molekyyli-pitoisuuksia (fg/mL) näytteistä. NfL-pitoisuuden on havaittu korreloivan aksonivaurioiden lisäksi potilaiden kognitiivista suorituskykyä. (LoPresti 2022). Neurofilamenttipitoisuudelle ei voida asettaa yksiselitteistä raja-arvoa arvioitaessa MS-taudin etenemistä. Pitoisuus nousee luonnostaan potilaan vanhetessa, ja reagoi myös painonmuutoksiin sekä mahdollisiin liitännäissairauksiin. (Benkert ja muut 2022.)

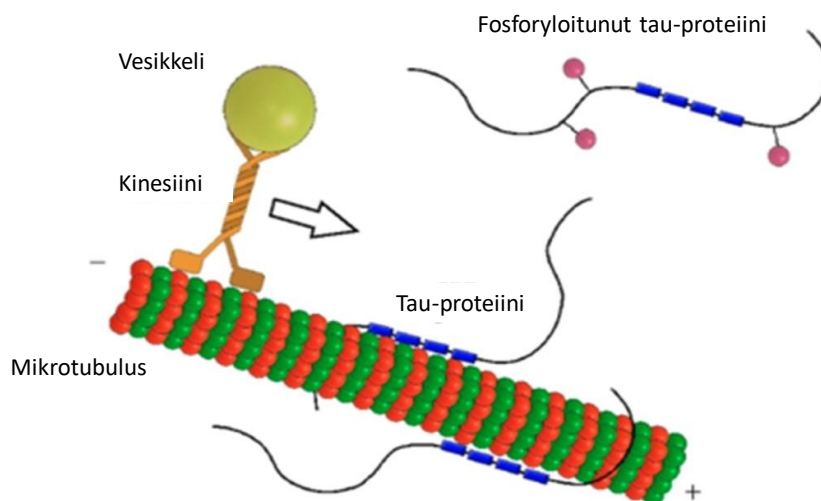




Kuva 2. Neurofilamentin rakenne. Muokattu kuvasta (Neurofilament Light Chain (NFL)).

### Tau-proteiinit

Tau-proteiini on neurofilamenttien lailla osa hermosolujen tukirankaa. Ne muodostavat ketjumaisia rakenteita mikrotubulusten pinnalle (Kuva 3), edistäen näiden polymerisaatiota. Epänormaalisti fosforyloitunutta tau-proteiinia (F-tau) vapautuu etenkin keskushermostoa rappeuttavissa sairauksissa, tunnetuimmin alzheimerin kohalla. Hermostorappeumien aikana vapautunut tau-proteiinia kertyy soluihin estäen solun normaalia toimintaa. Aivo-selkäydinnesteestä voidaan mitata joko tau-proteiinin kokonaismäärää tai sen fosforyloitunutta muotoa. Korkealla pitoisuudella on yhteys MS-taudin oireiden vakavuuteen sekä joissain tapauksissa myös todennäköisyyteen uudelle pahenemisjaksolle. (Yang ja muut 2022.)

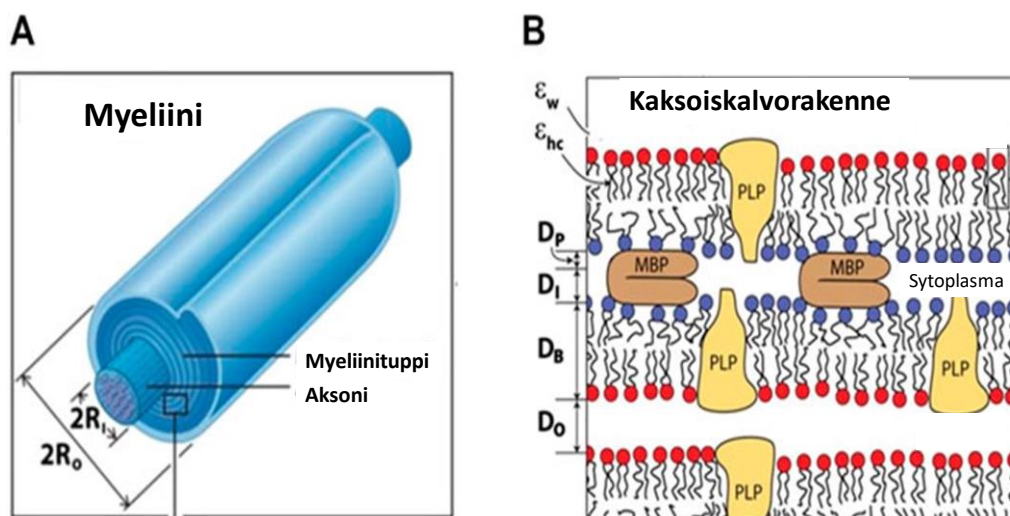


Kuva 3. Tau-proteiinin rakenne. Muokattu kuvasta (Kolarova ja muut 2012).

### Myeliinin emäksinen proteiini

Hermosoluja eristää proteolipideistä koostuva monikerroksinen kalvo, myeliinivaippa (Kuva 4). Siinä oleva myeliinin emäksinen proteiini (Myelin basic protein, MBP) toimii todennäköisesti MS-taudissa ristireaktion autoantigeeninä, eli keho virheellisesti tunnistaa MBP:n taudinaiheuttajaksi. Myeliinivaipan tuhoutuminen vaikuttaa hermoston rappeutumisen lisäksi hermosolujen ionitasapainoon. Myeliinivaippa kostuu 30 % MBP:stä. Demyelinaation seurauksena MBP:tä vapautuu suurissa määrin selkäydinnesteeseen ja myöhemmin myös verenkiertoon. Sitä voidaan havaita MS-taudin pahenemisjaksojen aikana. MBP on suora biomerkkiaine hermovaurioille, muttei tarpeeksi spesifi diagnosoimaan juuri MS-tauti. MBP-

pitoisuus lisääntyy myös muissa aksonivaurioissa. (Martinsen ja Kursula 2022.)



Kuva 4. Myeliinin rakenne. Muokattu kuvasta (Kister ja Kister 2023).

### 3.2. Neuronivaurioiden biomerkkiaineet

Neuronivaurioiden biomerkkiaineet (Taulukko 2) vapautuvat etenkin synapseista sekä neuronien soomasta. Neuronivaurioiden kohdalla voidaan arvioida pysyvien hermovaurioiden syntymistä. Plakkien syntyminen alkaa MS-taudille tyypillisesti aksoneiden myeliinirakenteista, jolloin vaurioiden siirtyessä neuroneihin voidaan pesäkkeen olettaa olevan jo laajempi. (Kurnellas ja muut 2007.)

Taulukko 2. Neuronivaurioiden biomerkkiaineet.

Biomerkkiaine	Näytetyyppi	Diagnostinen	Prognostinen
14-3-3-proteiinit	Aivo-selkäydinneste	Kyllä	Kyllä
Amyloidiprekursoriproteiini	Aivo-selkäydinneste	Ehkä	Ei

#### 14-3-3-proteiinit

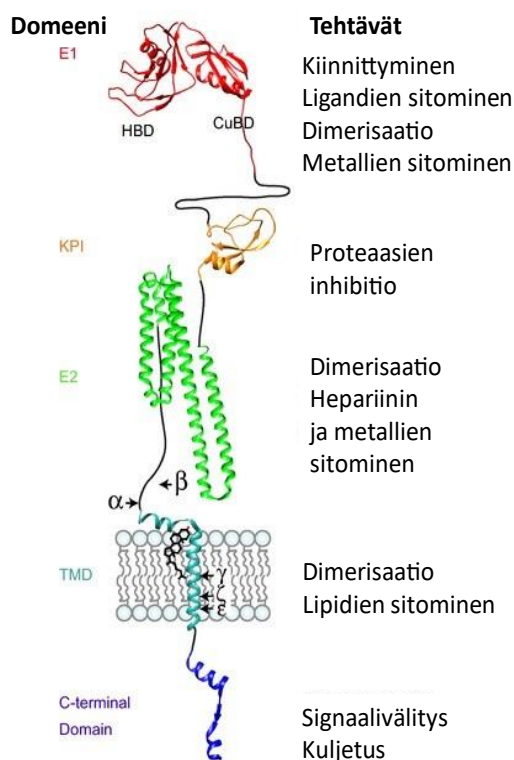
14-3-3-proteiinit ovat joukko kaperoniproteiineja, jotka säätelevät solunsisäisiä tapahtumia hermostossa. Kaperoniproteiinien yleistettäviin kuuluu esimerkiksi proteiinien laskostumisen ohjaaminen. 14-3-3-proteiineja ilmenee etenkin neuronien sytoplasmassa ja tuma-alueilla. Väärinlaskostunutta 14-3-3-proteiinia löytyy aivo-selkäydinnesteestä Creutzfeldt-Jakobin prionitautia sairastavilta. MS-taudissa 14-3-3-pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä ei liity prionitauteihin, vaan keskushermoston kudolvaurioihin. Pahanemisjakson jälkeinen kohonnut

14-3-3-pitoisuus kertoo pysyvistä hermovaurioista. Pitoisuus on suoraan verrannollinen uusimistiheyteen pahenemisjaksojen välillä. (LoPresti 2022.)

### Amyloidiprekursoriproteiini

Amyloidiprekursoriproteiini (Amyloid-precursor protein, APP) on solukalvon läpäisevä (integraalinen) pintaproteiini (Kuva 5), joka säätelee esimerkiksi synapsien muodostumista. Se sitoo aksonissa erilaisia molekyyliä pintaansa, jolloin itse APP:n mukana voidaan kuljettaa esimerkiksi proteiineja, metalleja ja lidipejä. Sitä esiintyy normaalisti useissa kudoksissa, mutta hermovaurioiden yhteydessä APP alkaa kerääntymään juuri hermosolujen synapseihin. Tämä voi johtua pienistäkin muuoksista aksonikuljetuksessa. (Dujmovic 2011.) APP yhdistetään tunnetummin Alzheimerin tautiin. Myös MS-potilailla on havaittu kohonnutta APP-pitoisuutta aivo-selkäydinnesteessä. (Yang ja muut 2022).

Kalvoaspartyyliproteaasi BACE1 pilkkoo APP:n kolmeksi fragmentiksi:  $\alpha$ -sAPP,  $\beta$ -sAPP ja A $\beta$ 42. Siinä missä kokonaista proteiinia havaittiin kohonneita pitoisuuksia, pilkkoutuneita muotoja oli kontrolliryhmään verrattuna vähemmän. (LoPresti 2022.)



Kuva 5. Amyloidiprekursoriproteiinin osien tehtävät. Muokattu kuvasta (Dawkins ja Small 2014).

### 3.3. Gliasolujen toimintahäiriöiden biomerkkiaineet

Gliasolut ovat hermoston tukisoluja. Niiden toimintahäiriöt ovat erittäin moninaisia, jolloin gliasolujen toimintahäiriöiden biomerkkiaineet (Taulukko 3) saattavat poiketa suuresti toisistaan. Yhdistävä tekijä onkin gliasolujen toiminnan aktivointi. (Brown ja Bal-Price 2003.)

Taulukko 3. Gliasolujen toimintahäiriöiden biomerkkiaineet.

<b>Biomerkkiaine</b>	<b>Näytetyyppi</b>	<b>Diagnostinen</b>	<b>Prognostinen</b>
<b>Akvaporiini 4</b>	Seerumi	Kyllä	Ei
<b>Typpioksididi</b>	Seerumi ja aivo- selkäydinneste	Ehkä	Kyllä

#### **Akvaporiini 4**

Akvaporiini 4 (AQP-4) on keskushermoston homeostaasia säätelevä proteiini. Akvaporiinit muodostavat solukalvolle putkimaisia rakenteita, joiden lävitse vesimolekyylit pystyvät kulkeutumaan. Se toimii merkkiaineena erotettaessa MS-tautia sen oireita vastaavasta näköhermorappeumasta neuromyelitis optica (NMO). MS-tautia ilmentävän spesifisen biomerkkiaineen puuttuessa yksi tärkeimmistä diagnosointimenetelmistä on muiden sairauksien poissulku. NMO:ssa 75 %:lta potilaista löytyy AQP-4 vasta-aineita, MS-taudissa ei ollenkaan. Herkimmin vasta-aineita voidaan havaita potilaiden seeruminäytteistä solupohjaisilla määrityksillä. Akvaporiini 4 on yksi ensimmäisistä biomarkkereista, jolla voidaan erottaa demyelinaatiosairauksia toisistaan. (Ziemssen ja muut 2019.)

#### **Typpioksididi**

Typpioksididi (NO) suojaa hermostoa oksidatiiviselta stressiltä. Määrästä ja ympäristön pH:sta riippuen typpioksididi on joko antioksidantti tai vapaa radikaali. Eliministö voi tuottaa typpioksidia L-arginiinistä NO-syntaasin kautta. Useiden MS-potilaiden aivokudosnäytteistä on löydetty NO-syntaasin aktiivisuutta ja ylituotettua typpioksidia. Sekä veri- että aivo-selkäydinnestenäytteistä voitiin havaita kohonnutta nitriitti- ja nitraattipitoisuutta. (Agúndez ja muut 2020.) Suuret määrät typpioksidia MS-potilaan aivoissa estävät sytokromi C-oksidaasin toimintaa, jolloin mitokondrioiden energiatuotanto heikkenee. Samalla typpioksidin hajoamistuotteet vaurioittavat soluja sekä lisäävät veri-aivoesteen läpäisevyyttä. Veri-aivoesteen läpäisevyys nopeuttaa tulehdusta edistävien solujen kulkeutumista keskushermostoon. (Yang ja muut 2022.)

### 3.4. Tulevaisuuden biomerkkiaineet

Tulevaisuuden biomerkkiaineet (Taulukko 4) ovat muuten kokeellisia, mutta oligoklonaaliset immunoglobuliinifraktiot ovat olleet käytössä vuodesta 2017. Näistä onkostatiini ja N-asetyyliiaspartaatti voisivat mennä kategorialtaan aksonivaurioiden biomerkkiaineista. Osteopontiinin ja tumavasta-aineiden rooli MS-taudin patologiassa on vielä epäselvä, oligoklonaalisten immunoglobuliinien kuvatessa parhaiten yleisesti tulehdustilaa keskushermostossa. (Yang ja muut 2022.)

Taulukko 4. Tulevaisuuden biomerkkiaineet.

<b>Biomerkkiaine</b>	<b>Näytetyyppi</b>	<b>Diagnostinen</b>	<b>Prognostinen</b>
<b>Onkostatiini M</b>	Seerumi	Ehkä	Ehkä
<b>Osteopontiini</b>	Aivo-selkäydinneste tai perifeerinen veri	Ehkä	Kyllä
<b>N-asetyyliiaspartaatti</b>	Aivo-selkäydinneste	Ehkä	Ehkä
<b>Oligoklonaaliset immunoglobuliinifraktiot</b>	Aivo-selkäydinneste tai seerumi	Kyllä	Ehkä
<b>Tumavasta-aineet</b>	Seerumi	Kyllä	Ehkä

#### **Onkostatiini M**

Onkostatiini M (OSM) on hermoja suojaava interleukiiniproteiini IL-6-perheestä. Se edistää keskushermostossa myeliinin korjausta, remyelinaatiota, hermovaurioiden jälkeen.

Onkostatiinien tarkkaa patologista toimintatapaa hermotulehduksissa ei vielä tunneta, mutta MS-potilaiden lymfosyyteissä on havaittu lisääntyntä OSM-reseptorien (OSMR $\beta$ ) toimintaa. Potilailla on siis kohonnut vaste OSM-signalointiin. (Hermans ja muut 2022.)

#### **Osteopontiini**

Osteopontiini on sekä sytokiini (immunologinen välittäjäaine) että adheesiomolekyyli.

Proteiinia voidaan tuottaa immuunisoluissa, kuten dendriittisoluisissa, makrofageissa ja T-lymfosyyteissä. Varhaisessa immuunivasteessa etenkin T-lymfosyyttien osteopontiinituotanto lisääntyy. Adheesiomolekyylinä osteopontiini säätelee solujenvälistä vuorovaikutusta.

Sytokiinin roolissa osteopontiini taas ohjaa sekä synnynnäistä että hankittua immuniteettia.

(Xu ja muut 2022.) MS-taudissa osteopontiinitasojen nousua ilmenee pahenemisvaiheiden aikana ja oireita lievittävät lääkitykset, kuten natalitsumabi ja glatirameeriasetaatti, laskevat

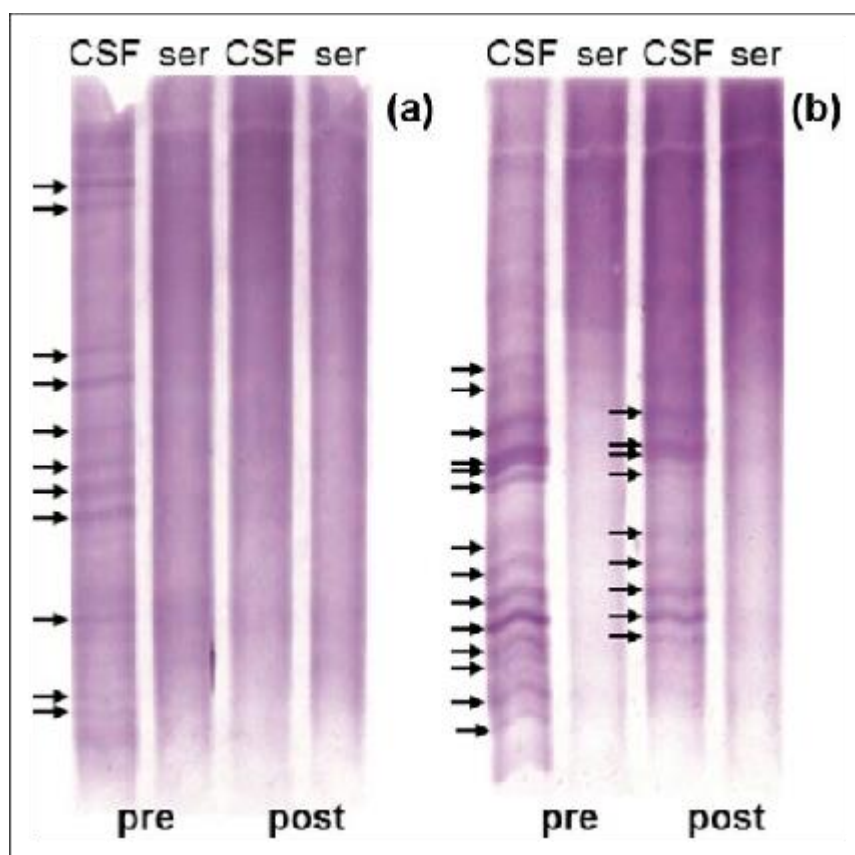
osteopontiinitasoja. (Kivisäkk ja muut 2014). Kokeellisesti tämä yhteys on voitu todistaa hiirillä, joille annettu osteopontiini-injektio aiheutti autoimmuunienkefaliittia sekä oireiden pahenemista 24–36 tunnin sisällä pistoksesta. (Steinman 2009). Potentiaalisenä biomerkkiaineena osteopontiinia voidaan havaita aivo-selkäydinnesteestä sekä perifeerisestä eli ääreisverenkierron verestä. (Xu ja muut 2022).

### **N-Asetyyliaspartaatti**

N-Asetyyliaspartaatti (NAA) on hermosoluissa syntetisoitava aminohappo. Sillä on useita tehtäviä solutasolla. NAA säätelee vesitasapainoa hermosoluissa osmolyytinä, osallistuu myeliinisynteesiin ja on mitokondrioiden energianlähde. MS-taudin tulehduspesäkkeissä asetaattitasojen on huomattu vähentyneen, samoin kuin aivo-selkäydinnesteen NAA-pitoisuudenkin. MS-taudin hoitoon käytettävä glatirameeriasetaatti lisää NAA-pitoisuutta tulehduspesäkkeissä, mahdollisesti edistämällä aksonivaurioiden korjaantumista. Samanaikaisesti on huomattu interferonilääkityksen yhteydessä. NAA:lla on selkeä yhteys MS-taudin patologiassa, ja se on yksi lupaavimmista MS-taudin merkkiaineista. (LoPresti 2022.)

### **Oligoklonaaliset immunoglobuliinifraktiot**

Oligoklonaaliset immunoglobuliinit ovat glykoproteiineja, jotka jakautuvat fraktioihin (Oligoclonal bands, OCB) isoelektrisellä fokuksinnalla agarosegeelillä. Tulokinnassa keskitytään keskushermoston plasmajen tuottamiin immunoglobuliineihin G ja M. Potilaalta otetaan samanaikaisesti sekä aivo-selkäydinneste- että seeruminäyte, joiden fraktiot analysoidaan rinnakkain. Yli 95 %:lla MS-potilaista ilmenee IgG- ja IgM-fraktioita aivo-selkäydinnesteessä, muttei veren seerumissa. Tämä kertoo keskushermoston tulehdustilan aiheuttamasta poikkeavasta vasta-ainesynteesistä. (Ziemssen ja muut 2019.) OCB lisättiin McDonald-kriteereihin vuonna 2017. Vaikka menetelmä on yleisesti käytössä MS-taudin erotusdiagnostiikassa, on siinä vielä paljon kehitettävää. OCB nykyisellään ei ole MS-taudille spesifinen ja eikä fraktioiden tulkinta ole yksiselitteistä. Isoelektrinen fokuksointi ei ole menetelmänä kovin tarkka, sillä kaikkien muodostuneiden fraktioiden havaitseminen on haastavaa. (Yang ja muut 2022.)



Kuva 6. Oligoklonaalisia IgG-fraktioita ennen (pre) ja jälkeen (post) 24 kuukauden natalitsumabikuuria. (Mancuso ja muut 2014).

### Tumavasta-aineet

Tumavasta-aineet (antinuclear antigen, ANA) ovat yleisesti apoptoosiin eli ohjattuun solukuolemaan liitettyjä vasta-aineproteiineja. Tumavasta-aineiden ja MS-taudin autoimmuunireaktion välistä yhteyttä yritetään selvittää, ja onkin epäilty yhteyden löytyvän perifeeristen lymfosyyttien apoptoosista. Autoimmuunireaktion käynnistyessä lymfosyyttien hajoaminen lisää autovasta-ainetuotantoa, kun solunsisäiset antigeenit vapautuvat verenkiertoon. Vasta-aineita on havaittu etenkin alle vuoden sairastaneilla RRMS-potilailla. Seerumista voidaan immunofluoresenssin avulla havaita tumavasta-aineita. (Sremec ja muut 2020.) Tumavasta-ainepitoisuuden ei ole huomattu liittyvän ikään, sukupuoleen, taudinkeston tai muihin sidekudossairauksiin. (Mejdoub ja muut 2022).



## 4 Yhteenveto

MS-taudille spesifistä biomerkkiainetta ei ole vielä löydetty. Ihanteellisen merkkiaineen tulisi olla spesifinen, edustettuna useammassa taudin alatyypissä ja seeruminäytteestä tulkittavissa. Punktionäytteet eivät ole pitkäkestoinen ratkaisu niiden invasiivisuuden vuoksi, etenkin kun MS-taudin seuranta vaatii toistuvia näytteenottoja. Varminta olisi yhdistellä aksoni-, gliasolu- ja neuronivaurioiden biomarkkereita diagnoosin, hoitovasteen sekä etenemisennusteen saamiseksi. Uusien biomerkkiaineiden löytämisen ohella tulisi huomioida nykyisten menetelmien kehittäminen.

Tutkielmassa oligoklonaaliset immunoglobuliinit on lueteltu tulevaisuuden biomerkkiaineeksi, vaikka ne ovatkin olleet erotusdiagnostiikassa käytössä jo vuodesta 2017. Fraktiotulkinnan parantaminen ja selkeiden raja-arvojen löytäminen sairaan/terveen potilaan erottamiseksi lisäisi menetelmän tehokkuutta huomattavasti. Tämä toimisi merkkiaineena keskushermostossa vallitsevasta tai siellä olleesta tulehdustilasta, ja yhdistettynä sopivaan demyelinaatiosairauksia erottelevaan biomerkkiaineeseen, voitaisiin MS-tauti diagnosoida luotettavammin. Tulevaisuuden biomerkkiaineista N-asetyyliaspartaatti voisi olla potentiaalisesti MS-taudille spesifinen, mutta tämä vaatii vielä jatkotutkimuksia niin itse biomerkkiaineen kuin tautipatologiainkin osalta.

## Lähteet

- Agúndez, J. A. G., García-Martín, E., Rodríguez, C., Benito-León, J., Millán-Pascual, J., Díaz-Sánchez, M., ... Jiménez-Jiménez, F. J. (2020) Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 polymorphism and risk for multiple sclerosis. *J Neural Transm* **127**:1167–1175.
- Benkert, P., Meier, S., Schaedelin, S., Manouchehrinia, A., Yaldizli, O., Maceski, A., ... Kuhle, J. (2022) Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. *LANCET Neurol* **21**:246–257.
- Bittner, S., Oh, J., Havrdová, E. K., Tintoré, M. & Zipp, F. (2021) The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain* **144**:2954–2963.
- Brown, G. C. & Bal-Price, A. (2003) Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* **27**:325–355.
- Dawkins, E. & Small, D. H. (2014) Insights into the physiological function of the  $\beta$ -amyloid precursor protein: Beyond Alzheimer's disease. *J Neurochem* **129**:756–769.
- Dujmovic, I. (2011) Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroaxonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* **2011**:767083.
- Hermans, D., Houben, E., Baeten, P., Slaets, H., Janssens, K., Hoeks, C., ... Broux, B. (2022) Oncostatin M triggers brain inflammation by compromising blood–brain barrier integrity. *Acta Neuropathol (Berl)* **144**:259–281.
- Huang, W.-J., Chen, W.-W. & Zhang, X. (2017) Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (Review). *Exp Ther Med* **13**:3163–3166.
- Kister, A. & Kister, I. (2023) Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. *Front Chem* **10**.
- Kivisäkk, P., Healy, B. C., Francois, K., Gandhi, R., Gholipour, T., Egorova, S., ... Khoury, S. J. (2014) Evaluation of circulating osteopontin levels in an unselected cohort of patients with multiple sclerosis: Relevance for biomarker development. *Mult Scler J* **20**:438–444.

- Kolarova, M., García-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J. & Ripova, D. (2012) Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease. *Int J Alzheimer's Dis* **2012**:e731526.
- Kurnellas, M. P., Donahue, K. C. & Elkabes, S. (2007) Mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis and its animal models: Role of calcium pumps and exchangers. *Biochem Soc Trans* **35**:923–926.
- LoPresti, P. (2022) Serum-Based Biomarkers in Neurodegeneration and Multiple Sclerosis. *Biomedicines* **10**:1077.
- Mancuso, R., Franciotta, D., Rovaris, M., Caputo, D., Sala, A., Hernis, A., ... Clerici, M. (2014) Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: A longitudinal study. *Mult Scler J* **20**:1900–1903.
- Martinsen, V. & Kursula, P. (2022) Multiple sclerosis and myelin basic protein: Insights into protein disorder and disease. *Amino Acids* **54**:99–109.
- Mejdoub, S., Feki, S., Farhat, N., Dammak, M., Hachicha, H., Sakka, S., ... Masmoudi, H. (2022) Antinuclear antibodies positivity is not rare during multiple sclerosis and is associated with relapsing status and IgG oligoclonal bands positivity. *Rev Neurol (Paris)* **178**:812–816.
- Neurofilament Light Chain (NfL)\* Testing Service [Text]. <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/laboratory-diagnostics/shl/neurofilament-light-chain-testing-service> (Luettu 23.4.2024)
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O. & Williams, S. M. (2001) Nerve Cells. Teoksessa *Neuroscience. 2nd edition*. Sinauer Associates. Noudettu osoitteesta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11103/>
- Sremec, J., Tomasović, S., Tomić Sremec, N., Šućur, A., Koščak Lukač, J., Bačić Baronica, K., ... Kovačić, N. (2020) Elevated Concentrations of Soluble Fas and FasL in Multiple Sclerosis Patients with Antinuclear Antibodies. *J Clin Med* **9**:3845.
- Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A. & Simons, M. (2019) Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev* **99**:1381–1431.
- Steinman, L. (2009) A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* **9**:440–447.

- Xu, C., Wu, Y. & Liu, N. (2022) Osteopontin in autoimmune disorders: Current knowledge and future perspective. *Inflammopharmacology* **30**:385–396.
- Yang, J., Hamade, M., Wu, Q., Wang, Q., Axtell, R., Giri, S. & Mao-Draayer, Y. (2022) Current and Future Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* **23**:5877.
- Ziemssen, T., Akgün, K. & Brück, W. (2019) Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* **16**:272.