

## Klinik İzole Sendrom ve Multipl Sklerozda Fosforile Nörofilament Ağır Zinciri (pNFH)

### Phosphorylated Neurofilament Heavy Chain (pNFH) in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis

Erdem TÜZÜN<sup>1</sup>, Elif ŞANLI<sup>1</sup>, Ece AKBAYIR<sup>1</sup>, Recai TÜRKÖĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Nörofilamentler, nöronlarda hücre iskeleti proteinleri olarak spesifik olarak eksprese edilir. Bunlar, molekül ağırlıklarına göre hafif (NFL), orta (NFM) ve ağır (NFH) nörofilament zincirler olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Ekspresyon ve fosforilasyon seviyeleri, nöronların akson çapını, miyelinizasyonunu ve iletim hızını belirler (1). Nöronal hasarı takiben, nörofilamentler interstisyel sıvıya, beyin omurilik sıvısına (BOS) ve son olarak periferik dolaşıma salınır (2). NFL ve fosforile NFH (pNFH), nörodejenerasyonun birincil veya ikincil bir olay olarak ortaya çıktığı nörolojik bozukluklarda prognostik biyobelirteçler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bozukluklar arasında; Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), frontotemporal demans, travmatik beyin hasarı ve multipl skleroz (MS) bulunur (2, 3). Nörofilament seviyeleri, enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA), elektrokemilüminesans (ECL) deneyleri veya tek molekül dizisi (SIMOA) platformu ile ölçülebilir (4). NFL'nin BOS seviyeleri ELISA ile ölçülebilirken, serum seviyelerinin değerlendirilmesi için ECL veya SIMOA gereklidir. Bunun aksine, pNFH'nin hem serum hem de BOS seviyeleri ELISA ile ölçülebilir.

MS hastalarında ve daha sonra MS'e dönüşen klinik izole sendromlu (KİS) hastalarda BOS ve serum NFL seviyeleri yükselir (5). NFL seviyeleri, MR görüntülerindeki lezyon yükü ile ilişkilidir (6) ve hastalık modifiye edici tedavilere yanıt olarak azalır (7). Bu nedenle, NFL seviyeleri MS'de hem uzun vadeli prognozu hem de tedavi yanıtını öngörmektedir.

NFH ve pNFH seviyeleri, ALS'de her iki parametrenin de çok yüksek seviyeleri ve hastalık aktivitesi ve NFL seviyeleri ile anlamlı korelasyon nedeniyle prognostik ve tanı amaçlı ALS'de yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Buna karşılık, NFH/pNFH'nin MS ölçümleriyle ilişkisi yeterince çalışılmamıştır. NFL'ye benzer şekilde, MS ve KİS'te NFH seviyeleri yükselmiş gibi görünmektedir ve MRG lezyon yükü ile koreledir (5). Yakın tarihli bir raporda, progresif MS ve RRMS hastalarında serum ve BOS NFH düzeylerinin yükseldiği ve genişletilmiş engellilik durumu ölçeği (EDSS) skorları ve peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRNFL) kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Yakın zamanda, üç yıllık bir takip döneminde RRMS'ye dönüşen KİS hastalarının başlangıçtaki (ilk atak) BOS'unda, aynı zaman diliminde dönüşmeyen KİS hastalarına kıyasla daha yüksek pNFH seviyeleri gösterdik. Ayrıca, bazal BOS pNFH seviyeleri daha yüksek olan KİS hastaları, daha yüksek EDSS skorlarına sahipti ve MS'e daha hızlı dönüşüm gösterdiler. Şaşırtıcı bir şekilde, BOS pNFH seviyeleri, CREB sinyal yolunun bir elemanı ve bir nörorejenerasyon belirteci olan cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) CSF seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdi (doi: 10.4103/nsn.nsn\_144\_21, Neurological Sciences and Neurophysiology, baskıda). Nitekim aksonal büyüme sırasında nörofilamentlerin ve CREB'in ekspresyon seviyeleri aynı anda artmaktadır (10). Bu nedenle, en azından MS'in erken evrelerinde, nörofilamentler (özellikle pNFH) sadece nöroaksonal dejenerasyonun değil, aynı zamanda nöronal rejenerasyonun da habercisi olabilir. Bu iddianın gelecekteki deneylerle daha da doğrulanması gerekmektedir.

Bir başka ilgi çekici özellik olarak, NFL ve NFH'nin MS'te antijenik bir hedef olarak hareket ettiğini, anti-NFL ve anti-NFH düzeylerinin EDSS skorları ile korele olduğunu ve böylece merkezi sinir sistemi otoimmünesine katkıda bulunduğunu ve klinik ilerlemeyi ve sakatlık birikimini etkilediğini gösteren kanıtlar vardır (11).

Genel olarak, son araştırmalar, nörofilamentlerin MS'in hastalık aktivitesine multimodal bir şekilde dâhil olduğunu göstermektedir. NFH/pNFH'nin tam fizyopatolojik ve biyobelirteç değeri, hasta ve hayvan modeli çalışmaları ile daha fazla incelenmelidir. Bu çabalar, zamanı geldiğinde MS için yeni terapötik müdahalelerle sonuçlanabilir.

**Cite this article as:** Tüzün E, Şanlı E, Akbayır E, Türkoğlu R. Klinik İzole Sendrom ve Multipl Sklerozda Fosforile Nörofilament Ağır Zinciri (pNFH). Arch Neuropsychiatry 2021;58:255–256.

**Conflict of Interest:** The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## KAYNAKLAR

1. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998;279:514–519. [\[Crossref\]](#)
2. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, Barro C, Kappos L, Comabella M, Fazekas F, Petzold A, Blennow K, Zetterberg H, Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:577–589. [\[Crossref\]](#)
3. Gordon BA. Neurofilaments in disease: what do we know? *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:105–115. [\[Crossref\]](#)
4. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, Liman V, Norgren N, Blennow K, Zetterberg H. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1655–1661. [\[Crossref\]](#)
5. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, Brundin L, Norgren N, Koel-Simmelink MJ, Schepens M, Bouwman F, Twaalfhoven HA, Blom HJ, Jakobs C, Dijkstra CD. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:1322–1329. [\[Crossref\]](#)
6. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Alvarez-Cermeño JC, Picón C, Kuhle J, Disanto G, Kappos L, Sastre-Garriga J, Pareto D, Simon E, Comabella M, Río J, Nos C, Tur C, Castelló J, Vidal-Jordana A, Galán I, Arévalo MJ, Auger C, Rovira A, Montalban X, Tintore M. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology* 2016;87:1076–1084. [\[Crossref\]](#)
7. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, Kappos L, Zipp F, Bittner S. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:678–686. [\[Crossref\]](#)
8. Oeckl P, Jardel C, Salachas F, Lamari F, Andersen PM, Bowser R, de Carvalho M, Costa J, van Damme P, Gray E, Grosskreutz J, Hernández-Barral M, Herukka SK, Huss A, Jeromin A, Kirby J, Kuzma-Kozakiewicz M, Amador Mdel M, Mora JS, Morelli C, Muckova P, Petri S, Poesen K, Rhode H, Rikardsson AK, Robberecht W, Rodríguez Mahillo AI, Shaw P, Silani V, Steinacker P, Turner MR, Tüzün E, Yetimler B, Ludolph AC, Otto M. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17:404–413. [\[Crossref\]](#)
9. Uzunköprü C, Yüceyar N, Güven Yılmaz S, Afrashi F, Ekmekçi Ö, Taşkıran D. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Correlates with Serum and Cerebrospinal Fluid Neurofilament Levels and is Associated with Current Disability in Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 2021;58:34–40. [\[Crossref\]](#)
10. Won JH, Ahn KH, Back MJ, Ha HC, Jang JM, Kim HH, Choi SZ, Son M, Kim DK. DA-9801 promotes neurite outgrowth via ERK1/2-CREB pathway in PC12 cells. *Biol Pharm Bull* 2015;38:169–178. [\[Crossref\]](#)
11. Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology* 2002;58:1372–1381. [\[Crossref\]](#)