

## Tekrarlayan İnflamatuvar Optik Nöropatide Aquaporin-4 Gen Polimorfizmleri ve Glioblastomlarda RANKL'in Rolü: Biyobelirteç Araştırmaları ve Gelişmeleri

Aquaporin-4 Gene Polymorphisms in Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy and RANKL in Glioblastoma: Research and Progress on Biomarkers

Elif ŞANLI<sup>ID</sup>, Erdem TÜZÜN<sup>ID</sup>

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**N**öroloji, son yıllarda prognostik ve tanısal biyobelirteçlerin klinik uygulamanın önemli bir parçası haline geldiği disiplinlerden biri olmuştur. Yaklaşık son on yılda, nörolojide yeni prognostik ve öngörücü kan ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerinin keşfinde muazzam bir artış oldu. Bu ilerleme, nöro-immünoloji (özellikle multipl skleroz gibi otoimmün demiyelinizan hastalıklar) ve primer beyin tümörleri (glioblastoma ve oligodendroglioma dahil) alanlarında daha da belirgindir. Editörler ve sinirbilim araştırmacıları olarak, makale gönderimlerinde de benzer bir eğilimi fark ettik. Bu durum da dergimizin güncel ve yakında çıkacak sayılarında artan biyobelirteç makalelerinde kendini göstermektedir.

Multipl sklerozun (MS) genetik özellikleri titizlikle incelenmesine rağmen, diğer demiyelinizan bozukluklarla ilişkili polimorfizmler son zamanlarda mercek altına alınmıştır. Tekrarlayan optik nörit (RON), moleküler düzeyde nadiren araştırılan bu bozukluklardan biridir. RON, MS ve nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) gibi çok çeşitli demiyelinizan bozukluklarda karşılaşılabilen ilgi çekici bir hastalıktır. Alternatif olarak RON, iyi karakterize edilmiş herhangi bir nörolojik hastalığın tanısal kriterlerini karşılamadan, tekrarlayan inflamatuvar optik nöropati (RION) olarak da anılabilen izole edilmiş bir oluşum olarak da ortaya çıkabilir. Tek başına veya diğer demiyelinizan bozukluklarla birlikte ortaya çıkan RON, aquaporin-4 (Aqp-4) antikorları sergileyebilir (1). Aqp-4, astrosit fonksiyonları, beyindeki su homeostazı ve inflamasyonla ilgili süreçlere katılır (2). Aynı şekilde, Aqp-4 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), NMOSD ve sistemik lupus eritematozus dahil olmak üzere otoimmün bozukluklarda tanımlanmıştır (3). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tipik NMOSD hastalarının ve sağlıklı kontrollerin yaklaşık %6'sında, RION hastalarının ise %40'ında (normal nörogörüntülemeye sahip ve bilinen serum otoantikorları olmayan) yeni bir intronik Aqp-4 gen SNP'si (rs26856556) tanımlanmıştır (4). Bu bulgunun, farklı bir nöroinflamasyon formu mu yoksa Aqp-4 gen varyantları için potansiyel bir teşhis aracı mı olduğu daha fazla çalışmayla araştırılmalıdır.

Dergimizdeki güncel bir makale, izole RION'un, MS'le birlikte görülen RON ve NMOSD'nin özelliklerini ortaya koymuş ve karşılaştırmıştır. Bu yazıda, RION hastalarının daha az sayıda nöks, nöksler arası daha uzun süreler, eşlik eden otoimmün bozuklukların daha düşük prevalansı ve inflamasyon belirteci olmayan beyin omurilik sıvısı bulguları sergilediği bildirilmiştir (5). Bu bulgular, izole edilmiş RION'un, muhtemelen farklı inflamasyon/otoimmünite özellikleriyle tezahür eden MS ve NMOSD'den farklı bir oluşum olduğunu göstermektedir.

Çözünebilir nükleer faktör- $\kappa$ B ligandının reseptör aktivatörü (sRANKL), kemiğin yeniden modellenmesi olan temel işlevinden sınırlı mikrogliyal inflamasyondaki kritik rolü ile öne çıkan nörolojik hastalıklar için umut verici bir başka biyobelirteçtir. sRANKL, proinflamatuvar yolların aktivasyonu ile immün yanıtı artırarak veya tam tersine, regülatör T (Treg) hücreleri ya da mikrogliya üzerindeki etkisiyle antiinflamatuvar yolları aktive ederek çift yönlü çalışabilir (6). Dergimizde yayımlanan bir makale, glioblastoma multiforme (GBM) hastalarında artmış serum çözünebilir RANKL düzeylerinin, hastalarda azalan toplam yaşam süresine ve kötü prognoza işaret ettiğini ve bu biyobelirtecin hem prognostik hem de terapötik değere sahip olabileceğini belirtmektedir (7). Bununla paralel olarak, başka bir çalışma, RANKL ekspresyonu artmış gliomaların daha invazif bir fenotipe sahip olduğunu göstermiştir (8). Tümörögeneze katkısının yanı sıra RANKL, beyin iskemisi ve MS için de bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (6). MS alt tiplerinde yapılan çalışmalar, tüm alt

**Cite this article as:** Şanlı E, Tüzün E. Tekrarlayan İnflamatuvar Optik Nöropatide Aquaporin-4 Gen Polimorfizmleri ve Glioblastomlarda RANKL'in Rolü: Biyobelirteç Araştırmaları ve Gelişmeleri. Arch Neuropsychiatry 2021;58:81-82.

gruplarda yüksek serum sRANKL seviyeleri göstermiştir (9). Ayrıca, RANKL inhibisyonunun, T lenfositlerden salgılanan sRANKL yoluyla Th17 hücre grubunun artan aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (10). Bunların aksine, iskemik beyin hasarı çalışmalarında artmış RANKL aktivasyonunun nöral hasar üzerinde nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (11).

Biyobelirteçlerin ve kişiselleştirilmiş tıbbın rolü, yalnızca nöro-onkoloji ve nöro-immünolojide değil, aynı zamanda serebrovasküler hastalıklarda ve nörodejeneratif bozukluklarda da giderek daha önemli hale gelmektedir. Yeni biyobelirteçler, kesin teşhis, prognozun belirlenmesi, tedavi yanıtının öngörülmesi ve iyileştirilmiş tedavi kararlarında kesinlikle çok yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Lee HJ, Kim B, Waters P, Woodhall M, Irani S, Ahn S, Kim SJ, Kim SM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflammation* 2018;15:302. [CrossRef]
2. Liu S, Mao J, Wang T, Fu X. Downregulation of Aquaporin-4 Protects Brain Against Hypoxia Ischemia via Anti-inflammatory Mechanism. *Mol Neurobiol* 2017;54:6426-6435. [CrossRef]
3. Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, Kingsbury DJ, Atkinson EJ, Weinshenker BG; NMO Genetics Collaborators. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77:1149-1155. [CrossRef]
4. Çakar A, Ulusoy C, İplik ES, Küçükali Cİ, Tüzün E, Kürtüncü M. Aquaporin-4 Gene Polymorphisms in Neuromyelitis Optica and Recurrent Optic Neuritis. *Türk J Neurol* 2020;26:122-125. [CrossRef]
5. Çakar A, Ulusoy C, Gündüz T, Küçükali Cİ, Kürtüncü M. Clinical Features of the Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Arch Neuropsychiatry* 2019 [Baskıda]. [CrossRef]
6. Glasnović A, O'Mara N, Kovačić N, Grčević D, Gajović S. RANK/RANKL/OPG Signaling in the Brain: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol* 2020;11:590480. [CrossRef]
7. Efendioğlu M, Şanlı E, Türkoğlu C, Balak N. Reduced serum sRANKL and sTREM2 levels in high-grade gliomas: association with prognosis. *Arch Neuropsychiatry* 2021 [Baskıda]. [CrossRef]
8. Kim JK, Jin X, Sohn YW, Jin X, Jeon HY, Kim EJ, Ham SW, Jeon HM, Chang SY, Oh SY, Yin J, Kim SH, Park JB, Nakano I, Kim H. Tumoral RANKL activates astrocytes that promote glioma cell invasion through cytokine signaling. *Cancer Lett* 2014;353:194-200. [CrossRef]
9. Alatab S, Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Khosrofar M, Mokhtari F. Cytokine profile, Foxp3 and nuclear factor-kB ligand levels in multiple sclerosis subtypes. *Minerva Med* 2011;102:461-468. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-medica/article.php?cod=R10Y2011N06A0461>
10. Guerrini MM, Okamoto K, Komatsu N, Sawa S, Danks L, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. Inhibition of the TNF Family Cytokine RANKL Prevents Autoimmune Inflammation in the Central Nervous System. *Immunity* 2015;43:1174-1185. [CrossRef]
11. Shimamura M, Nakagami H, Osako MK, Kurinami H, Koriyama H, Zhengda P, Tomioka H, Tenma A, Wakayama K, Morishita R. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischaemic brain in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:8191-8196. [CrossRef]