

Merkezi Sinir Sistemi Lenfoma ve Tümörlerinde Nörofilamentlerin ve Glial Fibriler Asidik Proteinin Biyobelirteç Değeri

Biomarker Value of Neurofilaments and Glial Fibrillary Acidic Protein in Central Nervous System Lymphoma and Tumors

Hande YÜCEER¹, Erdem TÜZÜN¹

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Beyin maligniteleri, merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları arasında en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu maligniteler temel olarak MSS içinde oluşanlar ve vücudun diğer bölgelerinden MSS'ye metastatik hücrelerin invazyonu olarak iki gruba ayrılabilir (1). MSS kaynaklı olanlar gliomalar olarak bilinir. Gliomalar en sık görülen primer beyin tümörleridir (2). Astrositomlar gliomaların %60-70'ini oluşturur ve glioblastoma multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen, agresif ve malign astrositom formudur (1, 2). GBM tanısı olan bir hastanın ortalama ömrü 12 aydır (1). Geleneksel olarak gliomaların tanısı sıklıkla yanlış tanı ile sonuçlanabilen görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik analizlerle gerçekleştirilir (3). Birçok kanser türünde olduğu gibi glioma tedavisinde de radyoterapi ve kemoterapi tedavileri sağlıklı dokuya zarar vermekte ve mevcut klinik uygulamalarda tümör dokusu doğrudan hedef alınamamaktadır (3). Benzer şekilde beyin metastazlarında da görüntüleme yöntemlerinin klinik belirtiler ortaya çıkmadan rutin olarak uygulanmaması tanı gecikmeye neden olmaktadır (1). Gliomaların hızla yayılımı ve beyin metastazı insidansının artması (1) göz önüne alındığında erken tanı, hastalık seyrinin takibi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması gerekmektedir. Bu açıdan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan biyobelirteçleri daha az invaziv ve pratik olmaları açısından büyük önem taşımaktadır. Bu biyobelirteçlerden ikisi son zamanlarda öne çıkmıştır: nörofilamentler ve glial fibril asidik protein (GFAP).

Nörofilamentler, hücre içi nöronal hücre iskeleti proteinleridir. Aksonal bir hasarı takiben bu proteinlerin hücre dışı ekspresyonu artar (4). Son yıllarda nörofilamentler, Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve multipl skleroz (MS) gibi birçok CNS hastalığı için önde gelen biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (4, 5). Özellikle nörofilament ağır zincir (NfH)/fosforile NfH (pNfH) oranı nörodejenerasyonun prognozunda önem kazanmıştır (6). Bu proteinler ayrıca MSS'ye metastatik hücre infiltrasyonuna, beyin tümörlerinden kaynaklanan kompresyona veya tümör rezeksiyonu sonrası glial skar dokusu oluşumlarının neden olabileceği nöronal hasara karşı oldukça hassastır (7). Beyin metastazı olan ve olmayan akciğer kanserli hastaları inceleyen birkaç yeni çalışmada, metastazlı hastalarda serum nörofilament hafif zincir (NfL) seviyeleri önemli ölçüde artmış ve yüksek NfL seviyeleri daha düşük bir hayatta kalma şansı ile ilişkilendirilmiştir (8,9). Ayrıca metastaza bağlı semptomlardan önce serumda NfL'nin ölçülebilir olması, erken tanıda NfL'nin önemini yansıtmaktadır (8). Başka bir çalışma, omurilik yaralanması olan hastalarda BOS pNfH düzeylerinin önemli ölçüde arttığını bulmuştur, bu da pNfH'nin glial skar dokusunun ve MSS tümörü rezeksiyonu sonrası oluşabilecek nörodejeneratif sürecin takibinde önemli bir biyobelirteç olabileceği anlamına gelmektedir (7). Bu nedenle, nörofilamentler, beyin metastazı ve tümörleri için bir biyobelirteç olarak sağlam niteliklere sahiptir.

GFAP, ara filament (IF) ailesine ait bir hücre iskeleti proteindir. En temel hücre belirteçlerinden biri olan GFAP, esas olarak hücre sinyalizasyonu, kan-beyin bariyeri işleyişi ve MSS onarım mekanizmalarında yer alır (3, 10). Travmatik beyin hasarı, demans ve MS için de önemli bir belirteç olan GFAP ayrıca glioma malignitesi için yeni bir aday biyobelirteç olarak düşünülmektedir (10). 1986 yılında glioblastoma varlığında ve tümör rezeksiyonu sonrasında BOS GFAP düzeylerinin arttığı bildirilmiş de (11), GFAP'nin biyobelirteç değeri uzun yıllar göz ardı edilmiştir. Son zamanlardaki kütle spektrometrisine dayalı protein analizleri, glioblastoma için potansiyel bir biyobelirteç olarak GFAP'yi vurgulamaktadır (3). 2022 yılına ait bir meta-analizde, yüksek dereceli MSS tümörlerinden salınan GFAP

Cite this article as: Yüceer H, Tüzün E. Merkezi Sinir Sistemi Lenfoma ve Tümörlerinde Nörofilamentlerin ve Glial Fibriler Asidik Proteinin Biyobelirteç Değeri. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:253–254.

düzeyi yükseldikçe hücre ölümü/proliferasyon oranı ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (10). Ayrıca serum GFAP'nin (sGFAP) varlığının evre IV bir glioma göstergesi olduğu ve sGFAP seviyesinin tümör hacmi ile korele olduğu belirtilmiştir (10). Ayrıca, NfL'de olduğu gibi, artan GFAP seviyelerinin glial skar oluşumu (7), beyin metastazı riski, lezyon hasarı ve zayıf sağkalım (9) ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu durum GFAP'nin CNS tümörleri ve metastazı için biyobelirteç değerini göstermektedir.

MSS lenfomanın tanıs ve prognostik biyobelirteçleri hakkında ise bilimiz kısıtlıdır. Önerilen biyobelirteçlerin çoğu, IL-10, CCL2, IL-6 ve IL-2 reseptörü (12,13) dahil olmak üzere edinsel ve doğal bağışıklık ile ilgili immünolojik faktörlerdir. Bununla birlikte, proteomik çalışmalar, GFAP ve nörofilamentler dahil olmak üzere hücre iskeleti proteinlerinin de lenfomada biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (3). Ayrıca kişisel yayınlanmamış gözlemlerimiz, NfL ve GFAP'nin BOS seviyelerinin, MSS lenfomanın klinik şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamaktadır.

Özetle, nörofilamentler ve GFAP, beyin maligniteleri için oldukça kritik biyobelirteçler olarak görünmektedir. Gelecekte bu belirteçlerin kanda ve BOS'ta yüksek duyarlılığa sahip yöntemlerle rutin olarak değerlendirilmesi erken tanı, progresyon ve tedavi yanıtının izlenmesini kolaylaştıracaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:262-273. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31654711. [\[Crossref\]](#)
2. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(2):139-150. PMID: 28815663. [\[Crossref\]](#)
3. Schmid D, Warnken U, Latzer P, Hoffmann DC, Roth J, Kutschmann S ve ark. Diagnostic biomarkers from proteomic characterization of cerebrospinal fluid in patients with brain malignancies. *J Neurochem.* 2021;158(2):522-538. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33735443. [\[Crossref\]](#)

4. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T ve ark. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(10):577-589. PMID: 30171200. [\[Crossref\]](#)
5. Oeckl P, Jardel C, Salachas F, Lamari F, Andersen PM, Bowser R ve ark. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(5-6):404-13. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27415180. [\[Crossref\]](#)
6. Tüzün E, Şanlı E, Akbayir E, Türkoğlu R. Phosphorylated neurofilament heavy chain (pNFH) in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021;58(4):255-256. PMID: 34924782; PMCID: PMC8665293. [\[Crossref\]](#)
7. Holmström U, Tsiopoulos PP, Holtz A, Salci K, Shaw G, Mondello S ve ark. Cerebrospinal fluid levels of GFAP and pNF-H are elevated in patients with chronic spinal cord injury and neurological deterioration. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(9):2075-2086. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588294; PMCID: PMC7415026. [\[Crossref\]](#)
8. Winther-Larsen A, Hviid CV, Meldgaard P, Sorensen BS, Sandfeld-Paulsen B. Neurofilament light chain as a biomarker for brain metastases. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2852. PMID: 33023150; PMCID: PMC7600301. [\[Crossref\]](#)
9. Lin X, Lu T, Deng H, Liu C, Yang Y, Chen T ve ark. Serum neurofilament light chain or glial fibrillary acidic protein in the diagnosis and prognosis of brain metastases. *J Neurol.* 2022;269(2):815-823. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283286. [\[Crossref\]](#)
10. van Asperen JV, Fedorushkova DM, Robe PA, Hol EM. Investigation of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in body fluids as a potential biomarker for glioma: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers.* 2022;27(1):1-12. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34844498. [\[Crossref\]](#)
11. Szymaś J, Morkowski S, Tokarz F. Determination of the glial fibrillary acidic protein in human cerebrospinal fluid and in cyst fluid of brain tumors. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;83(3-4):144-150. PMID: 3812039. [\[Crossref\]](#)
12. Yu W, Si M, Li L, He P, Fan Z, Zhang Q ve ark. Biomarkers reflecting the destruction of the blood-brain barrier are valuable in predicting the risk of lymphomas with central nervous system involvement. *Onco Targets Ther.* 2019;12:9505-9512. [\[Crossref\]](#)
13. Autier L, Le Garff-Tavernier M, Mathon B, Martin-Duverneuil N, Hoang-Xuan K, Houillier C. Cerebrospinal fluid interleukin-10 may be a useful biomarker for atypical primary central nervous system lymphoma relapse. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(4):436-439. [\[Crossref\]](#)