

## ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 59

# Optik Sinir ve Omurilik Tutulumu Baskın Otoimmün İnflamatuvar Demiyelinizan Bozukluklarda Aquaporin-1 Antikorları

## Aquaporin-1 Antibodies in Autoimmune Inflammatory Demyelinating Disorders with Predominant Optic Nerve & Spinal Cord Involvement

**Erdem TÜZÜN<sup>1</sup>, Eleni KARACHALIOU<sup>2,3</sup>, Maria PECHLIVANIDOU<sup>2</sup>, Dimitrios TZANETAKOS<sup>3</sup>, Cem İsmail KÜÇÜKALİ<sup>1</sup>, Vuslat YILMAZ<sup>1</sup>, Zerrin KARAASLAN<sup>1</sup>, Elif ŞANLI<sup>1</sup>, Recai TÜRKÖĞLU<sup>4</sup>, Murat KÜRTÜNCÜ<sup>5</sup>, Tuncay GÜNDÜZ<sup>5</sup>, Alike PAPAKONSTANTINO<sup>2</sup>, Christos STERGIOU<sup>2</sup>, Sotirios GIANNOPOULOS<sup>3</sup>, Georgios TSIVGOULIS<sup>3</sup>, John TZARTOS<sup>2,3</sup>**

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

<sup>2</sup>Tzartos NeuroDiagnostics, Atina, Yunanistan

<sup>3</sup>Second Department of Neurology, School of Medicine, "Attikon" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Atina, Yunanistan

<sup>4</sup>İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Nöromiyelit optika spektrum bozukluğu (NMOSD) hastalarında ve omurilik tutulumu ağırlıklı bazı multipl skleroz (MS) olgularında astrositik aquaporin-1'in (AQP-1) hücre dışı alanını hedefleyen antikorlar bildirilmiştir. Amacımız, daha geniş bir otoimmün enflamatuvar demiyelinizan merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları spektrumunda AQP1'e karşı antikorların (AQP1-Abs) prevalansını ve klinik ilişkilerini belirlemektir.

**Yöntem:** NMOSD'li hastalardan (n=30), tekrarlayan enflamatuvar optik nöropatili (RION) hastalardan (n=15), tekrarlayan ve düzelen MS'li (RRMS) hastalardan (n=69), bunların 10'unda optik nörit ve/veya kısa segment miyelit bulunan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden (n=36) alınan serumlarda, AQP1 antikorlarının varlığı ELISA ile aquaporin-4 (AQP4-Abs) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) antikorları ise hücre-bazlı testler (CBA) ile tarandı.

**Bulgular:** Optik nörit ve/veya miyelitli hastaların %11'inde AQP1 antikorları saptandı [NMOSD'nin %6,7'sinde, RION'un %13,3'ünde ve optik nörit ve/veya kısa segment miyelitli RRMS'nin %20'sinde]. Optik nörit ve/veya kısa segment miyelit olmayan RRMS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde AQP1 antikorları bulunmadı. Manyetik rezonans (MR) görüntülemeye lezyon dağılımı nedeniyle Barkhof kriterlerini karşılayan iki AQP1 antikor pozitif RRMS hastası, ≥4 kısa segment miyelit ve/veya optik nörit atağı geçirmişti.

**Sonuç:** AQP1 antikorları, optik sinir ve omurilik tutulumunu vurgulayan otoimmün enflamatuvar demiyelinizan merkezi sinir sistemi bozukluklarında nadiren saptanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Aquaporin-1, nöromiyelit, multipl skleroz, antikor, otoimmünite

## ABSTRACT

**Introduction:** Antibodies to the extracellular domain of the astrocytic aquaporin-1 (AQP-1) have been reported in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and a few multiple sclerosis (MS) patients with predominant spinal cord involvement. Our aim was to identify the prevalence and clinical correlates of antibodies against AQP1 (AQP1-Abs) in a broader spectrum of autoimmune inflammatory demyelinating central nervous system (CNS) disorders.

**Methods:** Sera from patients with NMOSD (n=30), recurrent inflammatory optic neuropathy (RION) (n=15), relapsing remitting MS (RRMS) (n=69), of which 10 had optic neuritis and/or short myelitis, and healthy controls (n=36) were screened for the presence of AQP1-Abs by ELISA and for antibodies against aquaporin-4 (AQP4-Abs) and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-Abs by cell-based assays.

**Results:** AQP1-Abs were found in 11% of patients with optic neuritis and/or myelitis [6.7% of NMOSD, 13.3% of RION and 20% of RRMS with optic neuritis and/or short myelitis]. None of the RRMS patients without optic neuritis and/or short myelitis and none of the healthy controls had AQP1-Abs. The two AQP1-Abs-positive RRMS patients, who fulfilled Barkhof criteria by virtue of MRI lesion distribution, had experienced ≥4 short myelitis and/or optic neuritis attacks.

**Conclusion:** AQP1-Abs are occasionally detected in autoimmune inflammatory demyelinating CNS disorders highlighting optic nerve and spinal cord involvement.

**Keywords:** Aquaporin-1, neuromyelitis, multiple sclerosis, antibody, autoimmunity

**Cite this article as:** Tüzün E, Karachaliou E, Pechlivanidou M, Tzanetakos D, Küçükali Cİ, Yılmaz V et al. Aquaporin-1 Antibodies in Autoimmune Inflammatory Demyelinating Disorders with Predominant Optic Nerve & Spinal Cord Involvement. Arch Neuropsychiatry 2026;63:375–379. doi: 10.29399/npa.29290

## GİRİŞ

Aquaporinler (AQP'ler), astrositler de dâhil olmak üzere farklı hücre tiplerinde su kanalları olarak önemli bir rol oynayan transmembran proteinlerdir (1). Aquaporin-4 (AQP4), demiyelinizasyona yol açan bir otoimmün astrositopati olan nöromiyelitis optika spektrum bozukluğunda (NMOSD) hedef otoantijen olarak iyi bir şekilde tanımlanmıştır ve AQP4'e karşı antikorlar (Abs) NMOSD'nin patogenezinde rol oynamaktadır (2). Yakın zamanlarda, başka bir astrositik su kanalı proteini olan aquaporin-1'in (AQP1) ekstraselüler alanını hedefleyen Abs, NMOSD ve uzunlamasına yaygın transvers miyelit (LETM) hastalarında tespit edilmiştir (3). Beyin beyaz maddesi, optik sinir ve omurilik astrositlerinin AQP1 eksprese ettiği (4) ve AQP1 ekspresyonunun multipl skleroz (MS) hastalarının beyinde, muhtemelen su homeostazını korumak için arttığı bilinmektedir (4,5). AQP1'e karşı Abs, ağırlıklı olarak omurilik tutulumu olan bazı MS hastalarında ve izole kısa segment transvers miyelitli hastalarda da bulunmuştur (6).

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu dışı hastalarda AQP1 antikorlarının varlığı, AQP1 otoimmünesinin, ağırlıklı olarak omurilik ve optik sinirleri hedef alan diğer otoimmün bozukluklarda da rol oynayabileceği yönünde spekülasyonlara yol açmıştır. Bununla birlikte, NMOSD fenotipi dışındaki otoimmün enflamatuvar demiyelinizan beyin bozukluklarında AQP1 antikorlarının kesin önemi iyi tanımlanmamıştır. Daha geniş bir yelpazedeki otoimmün enflamatuvar demiyelinizan merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluklarında AQP1 antikorlarının prevalansını ve kesin klinik korelasyonlarını belirlemek için, NMOSD, MS ve tekrarlayan enflamatuvar optik nöropati (RION) hastalarının serumlarında AQP1 antikorları ve diğer NMOSD ile ilişkili antikorların varlığını taradık.

## Öne Çıkan Noktalar

- AQP1 antikorları optik sinir ve omurilik demiyelinizasyonunda saptandı.
- AQP1 antikorları rekürren enflamatuvar optik nöropatide ilk kez gösterildi.
- AQP1 antikorları, optik-spinal tutulum baskın MS alt grubunda görülebilir.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Bu çalışma, ilgili tanı kriterlerini karşılayan 30 NMOSD hastasını (7), 15 RION hastasını, klinik olarak kesin MS için revize edilmiş McDonald's 2017 kriterlerini (8) karşılayan ardışık olarak kaydedilen 69 RRMS hastasını ve 36 sağlıklı donörü içermektedir. Dâhil edilen RRMS hastalarının hiçbirinde hastalık seyri sırasında LETM gelişmemiştir. Sadece üç veya daha fazla izole optik nörit atağı geçiren ve en az beş yıllık bir takip süresine sahip RION hastaları dâhil edilmiştir. Tüm RION hastalarının kraniyal ve spinal manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri, göğüs röntgenleri, kan biyokimyası, toplam kan sayımı, B12 vitamini ve folat düzeyleri normaldi ve tiroid antikorları ve antinükleer antikorlar açısından negatifti. Tüm katılımcılardan toplanan serumlar porsiyonlanarak kullanıma kadar -80°C dondurucuda saklanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar remisyondaydı ve serum örnekleme sırasında hiçbir hasta immünosupresif tedavi altında değildi.

**Tablo 1.** Otoimmün enflamatuvar demiyelinizan bozuklukları olan AQP1-Abs<sup>poz</sup> hastaların klinik özellikleri

| Yaş/<br>Cinsiyet | Bozukluk | MOG-Abs/<br>AQP4-Abs | İlk<br>semptom | Hastalık süresi<br>(yıl) | EDSS | OKB<br>tipi | OS | SC | ST | BS | Takip sırası T2-ağırlıklı MR<br>görüntüleme lezyonları |
|------------------|----------|----------------------|----------------|--------------------------|------|-------------|----|----|----|----|--------------------------------------------------------|
| 68/K             | NMOSD    | - / +                | OS             | 4                        | 3,5  | 1           | +  | +  | -  | -  | LETM                                                   |
| 47/E             | NMOSD    | - / -                | OS             | 3                        | 5,5  | 1           | +  | +  | -  | -  | LETM                                                   |
| 29/K             | RION     | - / -                | OS             | 1                        | 1,0  | 1           | +  | -  | -  | -  | Normal                                                 |
| 27/K             | RION     | + / -                | OS             | 7                        | 1,5  | 1           | +  | -  | -  | -  | PVL, SCL*                                              |
| 43/K             | RRMS     | - / -                | SK             | 22                       | 3,0  | 1           | +  | +  | -  | +  | PVL, JCL, BSL, SCL**                                   |
| 36/K             | RRMS     | - / -                | SK             | 1                        | 1,0  | 2           | -  | +  | -  | -  | PVL, JCL, SCL**                                        |

ON: optik sinir tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; SK: omurilik (spinal kord) tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; ST: supratentorial merkezi sinir sistemi tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; BS: beyin sapı tutulumuyla uyumlu klinik özellikler.

\*MR görüntüleme bulguları Barkhof kriterlerini [10] karşılamamaktadır, multipl skleroz için tipik olmayan non-spesifik beyaz madde lezyonları (çapı ≥5 mm olan, oval şekilli ve korpus kallozum ve ventriküllere dik beyaz madde lezyonları tipik multipl skleroz lezyonları olarak tanımlanmıştır).

\*\*MR görüntüleme Barkhof kriterlerini [10] karşılamaktadır.

**Tablo 2.** Otoimmün enflamatuvar demiyelinizan bozuklukları olan AQP1-Abs<sup>poz</sup> ve AQP1-Absneg hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                          | AQP1-Abs pozitif (n=2) | AQP1-Abs negatif (n=67) |
|------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Yaş                                      | 39 (36–43)             | 29 (17–56)              |
| Cinsiyet (kadın/erkek)                   | 2/0                    | 37/30                   |
| MS süresi (yıl)                          | 11,5 (1,0–22,0)        | 3,1 (1,0–27,0)          |
| EDSS                                     | 2,0 (1,0–3,0)          | 1,8 (0,0–5,5)           |
| Kan örnekleme sonrası takip süresi (yıl) | 4,8 (4,5–5,0)          | 5,8 (3,2–8,8)           |
| SPMS'ye geçiş süresi                     | 0                      | 8                       |
| OKB +                                    | 1                      | 50                      |
| ON                                       | 1                      | 40                      |
| SK                                       | 2                      | 38                      |
| ST                                       | 0                      | 59                      |
| BS/serebellar                            | 1                      | 33                      |

ON: optik sinir tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; SK: omurilik (spinal kord) tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; ST: supratentorial merkezi sinir sistemi tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; BS: beyin sapı tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; OKB: oligoklonal bant.

Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

**Tablo 3.** AQP1-Abs<sup>poz</sup> ve AQP1-Abs<sup>neg</sup> tekrarlayan ve düzelen multipl skleroz (RRMS) hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                          | AQP1-Abs pozitif (n=6)      | AQP1-Abs negatif (n=108)       | p değeri |
|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------|
| Yaş                                      | 39 (27-68)                  | 35 (17-66)                     | 0,235    |
| Cinsiyet (kadın/erkek)                   | 5/1                         | 67/41                          | 0,411    |
| Bozukluk                                 | 2 NMOSD<br>2 RRMS<br>2 RION | 28 NMOSD<br>67 RRMS<br>13 RION | 0,241    |
| AQP4-Abs <sup>poz</sup>                  | 1                           | 18                             | >0,999   |
| MOG-Abs <sup>poz</sup>                   | 1                           | 0                              | 0,053    |
| Hastalık süresi (yıl)                    | 3,5 (0,7-22,2)              | 4,2 (0,0-32,3)                 | 0,430    |
| EDSS                                     | 2,3 (1,0-5,5)               | 2,0 (0,0-7,5)                  | 0,385    |
| EDSS ≥6,0                                | 0                           | 15                             | 0,327    |
| Kan örnekleme sonrası takip süresi (yıl) | 5,0 (4,5-5,0)               | 5,4 (3,2-8,8)                  | 0,106    |
| OKB +                                    | 1                           | 55                             | 0,207    |

ON: optik sinir tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; SK: omurilik (spinal kord) tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; ST: supratentorial merkezi sinir sistemi tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; BS: beyin sapı tutulumuyla uyumlu klinik özellikler; OKB: oligoklonal bant. Sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, genişletilmiş engellilik durumu ölçeği (EDSS) puanları ve oligoklonal bant (OKB) tipleri kaydedilmiştir (Tablo 1-3). Tüm hastalardan kayıt sırasında kan örnekleri alındı ve tüm hastalar kan örneklemeinden sonra 3,2-8,8 yıl boyunca takip edilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme verileri, örnekleme sırasında ve takip süresi boyunca ataklar meydana geldiğinde aynı 1,5 Tesla tarayıcı ile elde edilmiştir. Multipl skleroz hastalarında takip süresi boyunca sekonder ilerleyici MS'ye (SPMS) ilerleme kaydedilmiştir.

Atak tipleri yalnızca klinik özelliklere göre tanımlanmıştır. Optik nörit atağı, bir veya her iki gözde akut başlangıçlı görme kaybı olarak tanımlanırken, miyelit atağı ise her iki alt veya dört uzuvda (mesane, bağırsak veya cinsel işlev bozukluğu olsun veya olmasın) akut başlangıçlı motor ve/veya duyuşal fonksiyon kaybı olarak tanımlanmıştır. Supratentorial hemisfer tutulumu, tek taraflı kol ve bacakta motor ve/veya duyuşal bozukluk gösteren hastalar için dikkate alınmıştır. Beyin sapı çekirdekleri ve serebellar sistemin tutulumuyla uyumlu semptomlar (eşlik eden motor veya duyuşal semptomlar olsun veya olmasın) sırasıyla beyin sapı ve serebellar ataklar olarak kabul edilmiştir. Ağırlıklı olarak omurilik ve optik sinir tutulumu gösteren hastalar (MS-SCON, n=10), klinik olarak kesin MS için revize edilmiş McDonald'ın 2017 kriterlerini (8) karşılamış, en az bir optik nörit ve bir miyelit atağı geçirmiş, hastalık seyri boyunca en az dört atak göstermiş, uzun süreli yaygın transvers miyelit atakları yaşamamış ve NMOSD kriterlerini (7) karşılamamıştır.

#### Hücre Kültürü ve Hücre-Bazlı Testler

Tüm serumlar, daha önce açıklandığı gibi (9), anti-MOG-IgG1 antikorlarının tespiti için MOG proteinini ifade eden HEK293 hücreleri ile "canlı" CBA kullanılarak taranmıştır. Anti-AQP4 antikorlarının tespiti için, üretici talimatları doğrultusunda Euroimmune kitleri (FA 1128-1010-50) kullanılarak fikse CBA gerçekleştirilmiştir.

#### Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA)

AQP1'e karşı antikorlar, antikorların proteinin hücre dışı alanına bağlandığından emin olmak için AQP1 ve AQP1 sentetik peptitleri kullanılarak ELISA ile tespit edilmiştir (3). Kısaca, deterjanla çözünmüş afinite saflaştırılmış intakt insan AQP1, Pichia pastoris mayasında ifade edilmiş (6) veya AQP1'in üç hücre dışı halkasına karşılık gelen üç peptidin karışımı veya AQP1'in üç hücre içi alanına karşılık gelen üç peptidin karışımı (6) daha önce belirtildiği gibi (6) 96 kuyulu plakaların kuyularına yerleştirilmiştir. Sadece intakt AQP1'e ve AQP1'in hücre dışı alanına karşılık gelen peptit karışımına karşı antikor içeren serumlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

#### İstatistiksel Analiz

Sayısal veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için ki-kare testi kullanılarak istatistiksel karşılaştırmalar yapılmış ve p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

#### Antikor Sonuçları ve Klinik İlişkisi

On sekiz NMOSD hastasında AQP4 antikorları, bir RION hastasında ise MOG antikorları saptanmıştır. AQP1 antikorları, otoimmün enflamatuvar demiyelinizan beyin bozuklukları olan altı hastada bulunmuş, ancak sağlıklı kontrol grubunda hiç saptanmamıştır. AQP1 antikorları pozitif olan hastaların ikisinde NMOSD, ikisinde RION ve ikisinde RRMS tanısı konulmuştur. Dolayısıyla, AQP1 antikorları NMOSD hastalarının %6,7'sinde, RION hastalarının %13,3'ünde ve RRMS hastalarının %2,9'unda saptanmıştır. Bir RION hastasında hem AQP1 hem de MOG antikorları pozitif, bir NMOSD hastasında ise hem AQP4 hem de AQP1 antikorları pozitif bulunmuştur (Tablo 1). AQP1 antikorları pozitif olan hastaların tanılar, takip süresi boyunca (4,5-5 yıl) değişmemiştir. AQP1-Abs<sup>poz</sup> RRMS hastaları, lezyonların dağılımı açısından Barkhof kriterlerini karşılamıştır (10) ve bir RRMS hastasında beyin omurilik sıvısında OKB görülmüştür. AQP1-Abs, MS-SCON'lu 10 hastanın 2'sinde (%20) bulunmuş, geri kalan 59 MS hastasının hiçbirinde ise bulunmamıştır. Özellikle, iki AQP1-Abs<sup>poz</sup> RRMS hastası optik sinir, beyin sapı ve/veya omurilik tutulumuyla uyumlu semptomlar göstermiş olsa da bu hastaların hiçbirinde supratentorial beyin tutulumunu açıkça düşündüren semptomlar gelişmemiştir (Tablo 1 ve 3).

#### AQP1-Abs Alt Gruplarının Karşılaştırılması

AQP1-Abs pozitif ve AQP1-Abs negatif hastalar arasındaki karşılaştırma, yaş, cinsiyet, hastalık dağılımı, hastalık süresi, EDSS ve OKB pozitiflik oranlarında eşdeğerlik göstermiştir. Pozitif hastaların hiçbirinin EDSS skoru 5,5'ten yüksek olmamasına rağmen, toplamda 15 AQP1-Abs negatif hastanın EDSS skoru ≥6,0 idi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Genel olarak değerlendirildiğinde, bu bulgular, iki alt grup arasındaki EDSS dağılımındaki gözlemlenen farklılıkların sınırlı örneklem büyüklüğünden etkilenebileceğini ve dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

AQP1-Abs<sup>poz</sup> RRMS hastalarının sayısının az olması nedeniyle, antikor pozitif ve negatif RRMS hastaları istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır. Bununla birlikte, AQP1-Abs<sup>poz</sup> RRMS hastaları yaş, cinsiyet, bozukluk dağılımı, hastalık süresi, EDSS ve OKB pozitiflik oranları açısından

karşılaştırılabilir özellikler göstermiştir. AQP1-Abs<sup>poz</sup> RRMS hastalarının hiçbirinin EDSS skoru  $\geq 6,0$  değildi ve takip süresi boyunca SPMS'ye dönüşmemişlerdir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Sonuçlarımız, AQP1-Abs'nin optik sinir ve omurilik tutulumu gösteren geniş spektrumlu otoimmün enflamatuvar demiyelinizan MSS bozuklukları olan hastalarda bulunabileceğini göstermektedir. Ek olarak, RION hastalarında ilk kez AQP1 antikorlarını tespit ettik. Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikorunun daha önce RION hastalarında %9–25 arasında değişen bir prevalansla tespit edildiği bilinmesine rağmen (11,12), bildiğimiz kadarıyla bu, MOG antikorlarına sahip RION hastalarının aynı zamanda AQP-1 antikorları da bulundurabileceğini gösteren ilk çalışmadır. AQP1-Abs genellikle AQP4-Abneg NMOSD hastalarında bulunurken, nadiren de olsa çift pozitif AQP1/AQP4-Abs hastalar da bulunabilir (13). Kohortumuzda, bir tane de çift pozitif NMOSD hastası tespit ettik.

Daha önce bildirdiğimiz gibi (6,13), AQP1-Abs, ağırlıklı olarak optik sinir, kısa omurilik ve beyin sapı lezyonları ile başvuran MS hastalarının küçük bir kısmında da bulunur. Ayrıca, bu çalışma, AQP1-Abs<sup>poz</sup> MS hastalarının mutlaka LETM sergilemediklerini ve klinik olarak kesin MS'nin klinik ve nörogörüntüleme kriterlerini karşılarken beyin omurilik sıvısında oligoklonal bantlar gösterebileceklerini göstermektedir. Özellikle, bu kohortta yer alan AQP1-Abs<sup>poz</sup> MS hastalarının hiçbirinin tıbbi geçmişinde veya kayıtlarında supratentoryal MSS tutulumuyla uyumlu klinik özellikler göstermediği de tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, önceki çalışmalarımızda (14,15) MS-SCON olarak sınıflandırılan bu hastalar, diğer hastalık tiplerine göre daha yüksek AQP1-Ab prevalansı (10 hastanın ikisi – %20) sergilemiştir, ancak örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle bu gözlem öncü olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda astrositik antijen AQP1'e karşı antikorların saptanması, MS-SCON ve RION hastalarında anti-astrositik antikorların prevalansının arttığını gösteren önceki raporlarımızla uyumludur (15,16).

İlginç bir soru, AQP1 antikorlarının patojenik önemi ve bu antikorların gelişme mekanizmalarıdır. Olası bir açıklama, demiyelinizan MSS bozuklukları olan hastaların optik sinir ve omurilik astrositlerinde AQP1'in artmış ekspresyonu olabilir (4,5). Astrositik AQP1'in artmış ekspresyonu, genetik olarak yatkın bireylerde AQP1'e karşı bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilir. Alternatif olarak, optik sinir ve omurilik astrositlerinin antikor aracılı astrosit hasarına karşı daha savunmasız olması da mümkündür.

AQP1-Ab ile ilişkili bozuklukların geniş yelpazesi, AQP1-Ab'lerin yalnızca nöroenflamasyona bir tepki olarak üretildiğini, astrosit aktivasyonunun artmasıyla karakterize edildiğini ve patojenik bir öneme sahip olmadığını ima edebilir. Bununla birlikte, AQP1-Ab'lerin bu su kanalının hücre dışı alanı ile etkileşimi, bu antikorların patojenik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, AQP1-Ab<sup>poz</sup> bir NMOSD hastasında azalmış serebral astrositik AQP1 ekspresyonu (AQP4 ekspresyonu korunurken) ve beyaz maddedeki AQP-1 ekspresye eden astrositlerde antikor birikiminin gösterilmesi, bu antikorların hastalık patofizyolojisinde potansiyel rolünü düşündürmektedir (17). İlginç bir şekilde, önceki kohortumuzda bildirildiği gibi (13), AQP1-Ab<sup>poz</sup> hastalar, seronegatif hastalara kıyasla daha düşük engellilik puanları sergileme eğilimi göstermiştir; bu eğilim sınırlı verilere dayanmasına rağmen, muhtemelen AQP1 antikorlarının nispeten düşük patojenik aktivitesini yansıtır olabilir.

Metodolojik açıdan çalışmanın bir limitasyonu olarak, AQP1 için tamamlayıcı bir canlı hücre bazlı testin bulunmaması, AQP1 antikor pozitifliğinin dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirmektedir.

Otoimmün enflamatuvar demiyelinizan MSS bozukluklarında AQP1 antikorlarının gerçek prevalansını, özgüllüğünü ve patojenik önemini daha da netleştirmek için, ELISA ile hücre bazlı veya fonksiyonel testleri birleştiren gelecekteki çalışmalar oldukça önemli olacaktır (18).

Sonuç olarak, bu çalışmada, otoimmün enflamatuvar demiyelinizan MSS bozukluklarında AQP1-Abs ile optik sinir/omurilik tutulumu arasında olası bir ilişki olduğunu bildiriyoruz; bu bulgu, bu gözlemi doğrulamak için daha büyük, prospektif çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır. Son olarak, AQP1-Abs'nin patojenik ve prognostik önemi olup olmadığı, AQP1-Ab pozitif hasta sayısının daha fazla artmasının belirlenmesi, nöropatolojik çalışmalar ve fonksiyonel antikor testlerinin yapılması yoluyla daha da desteklenmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş ve Attikon Üniversite Hastanesi Yerel Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır (Protokol kodu: B NEUR. EBD 280/17,5,21; Onay tarihi: 27 Temmuz 2021).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Çalışmaya katılan tüm deneklerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- ET, SG, GT, JT; Tasarım- ET, MK, SG, GT, JT, AP, SC; Denetleme- MK, TG, ET, SG, GT, JT; Kaynaklar- JT; Malzemeler- RT, TG, VY, SG, GT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- EK, MP, EŞ, RT, MK, TG, VY, SG, GT, JT; Analiz ve/veya Yorum- MK, TG, VY, VK, EK, AP, SC; Literatür Taraması- ET, MP, SG, GT, EŞ, ZK, VY; Yazıyı Yazan- ET, EK, MP, DT, ÇİK, VY, ZK, EŞ, RT, MK, TG, SG, GT, JT; Eleştirel İnceleme- ET, MK, SG, GT, JT.

**Çıkar Çatışması:** JT, aquaporin-1'e karşı antikorların saptanmasıyla ilgili bir patentin ortak mucididir. Diğer tüm yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, Avrupa Birliği'nin Horizon Europe araştırma ve yenilik programı kapsamında ET, VY ve JT'ye verilen 101119457 numaralı hibe sözleşmesiyle desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:265–277. [\[Crossref\]](#)
2. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e110. [\[Crossref\]](#)
3. Pechlivanidou M, Xenou K, Tzanetakos D, Koutsos E, Stergiou C, Andreadou E, et al. Potential role of antibodies against aquaporin-1 in patients with central nervous system demyelination. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12982. [\[Crossref\]](#)
4. Trillo-Contreras JL, Ramírez-Lorca R, Villadiego J, Echevarría M. Cellular distribution of brain aquaporins and their contribution to cerebrospinal fluid homeostasis and hydrocephalus. *Biomolecules*. 2022;12:530. [\[Crossref\]](#)
5. Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H. Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo. *Neuropathology*. 2007;27:245–256. [\[Crossref\]](#)
6. Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, Zisimopoulou P, Thomaidis T, Tzartos SJ. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One*. 2013;8:e74773. [\[Crossref\]](#)
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Panel for NMO diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177–189. [\[Crossref\]](#)
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–173. [\[Crossref\]](#)
9. Tzartos JS, Karagiorgou K, Tzanetakos D, Breza M, Evangelopoulos ME, Pelidou SH, et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci*. 2020;410:116673. [\[Crossref\]](#)
10. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:2059–2069. [\[Crossref\]](#)
11. Cantó LN, Boscá SC, Vicente CA, Gil-Perontín S, Pérez-Mirallés F, Villalba JC, et al. Brain atrophy in relapsing optic neuritis is associated with crion phenotype. *Front Neurol*. 2019;10:1157. [\[Crossref\]](#)

12. Petzold A, Woodhall M, Khaleeli Z, Tobin WO, Pittock SJ, Weinshenker BG, et al. Aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in immune-mediated optic neuritis at long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:1021–1026. [\[Crossref\]](#)
13. Tüzün E, Tzartos J, Ekizoğlu E, Stergiou C, Zisimopoulou P, Coban A, et al. Aquaporin-1 antibody in neuromyelitis optica patients. *Eur Neurol*. 2014;72:271–272. [\[Crossref\]](#)
14. Şen M, Akbayır E, Mercan Ö, Arsoy E, Gencer M, Yılmaz V, et al. Cytokine-chemokine and cognitive profile of multiple sclerosis patients with predominant optic nerve and spinal cord involvement. *J Spinal Cord Med*. 2021;44:411–417. [\[Crossref\]](#)
15. Karaaslan Z, Şengül-Yediel B, Yüceer-Korkmaz H, Şanlı E, Gezen-Ak D, Dursun E, et al. Chloride intracellular channel protein-1 (CLIC1) antibody in multiple sclerosis patients with predominant optic nerve and spinal cord involvement. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;78:104940. [\[Crossref\]](#)
16. Erdağ E, Emekli AS, Gündüz T, Küçükali Cİ, Kürtüncü M, Tüzün E. Serum IgG of patients with relapsing inflammatory optic neuropathy immunoreacts with Sox2-positive glial cells of the optic nerve. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;73:104694. [\[Crossref\]](#)
17. Türkoğlu R, Lassmann H, Aker FV, Tzartos J, Tzartos S, Tüzün E. Recurrent tumefactive demyelinating lesions: a pathological study. *Clin Neuropathol*. 2017;36:195–198. [\[Crossref\]](#)
18. Pechlivanidou M, Xenou K, Tzanetakos D, Koutsos E, Stergiou C, Andreadou E, et al. Potential role of antibodies against aquaporin-1 in patients with central nervous system demyelination. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12982. [\[Crossref\]](#)