

Laboratoriniai išsėtinės sklerozės biožymenys ir jų reikšmė klinikinėje praktikoje

I. Navickaitė
G. Žemgulytė
R. Balnytė

Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademija,
Neurologijos klinika

Santrauka. Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri dažniausiai diagnozuojama jauno amžiaus suaugusiesiems. Per pastaruosius dešimtmečius atsiradę nauji gydymo metodai kardinaliai pakeitė šių pacientų ligos prognozę ir gyvenimo kokybę, tačiau taip pat išskėlė ir naujų iššūkių, prognozuojant ligos eigą, nustatant ligos aktyvumą prieš išsivystant naujai negaliai sunkinančiai neurologinei simptomatikai ir siekiant laiku paskirti ligos eigą modifikuojantį gydymą individualiam pacientui tinkamiausiu vaistu. Viena iš priemonių, galinčių padėti atsakyti į šiuos klausimus, galėtų būti laboratoriniai IS biožymenys. Be jau gerai žinomų ir klinikinėje praktikoje naudojamų oligokloninių juostų (OGJ) ir imunoglobulino G indekso, atrasti ir kiti rodikliai, galintys padėti nustatyti CNS vykstančius uždegiminius ir neurodegeneracinius procesus. Kaip galimas naujas diagnostinis IS biožymuo moksliniuose tyrimuose išskiriamos kappo lengvosios laisvosios grandinės ir K-indeksas, kuris pasižymi panašiu jautrumu ir specifiškumu kaip OGJ. Taip pat atrasti biožymenys, kurie gali padėti diferencijuoti kliniškai izoliuotą sindromą nuo IS ir diferencijuoti IS ligos eigą. Šiuo metu į chitinazę-3 panašaus baltymo 1 (angl. *chitinase-3-like protein 1*) koncentracija yra vienintelis žymuo, kurio ištyrimas smegenų skystyje gali padėti atskirti IS nuo kliniškai izoliuoto sindromo. Glijos fibrilinio rūgštinio baltymo (angl. *glial fibrillary acidic protein*) nustatymas smegenų skystyje ir kraujo serume gali padėti diferencijuoti pirminę progresuojančią IS nuo recidyvuojančios remituojančios ligos eigos. Naudingiausi ligos aktyvumo ir gydymo efektyvumo monitoravimo biožymeniu yra laikoma serumo neurofilamentų lengvųjų grandinių koncentracija. Šiame straipsnyje aptariami perspektyviausi IS diagnostikos, ligos aktyvumo ir atsako į gydymą biožymenys.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, biožymenys, oligokloninės juostos, imunoglobulino G indeksas, kappo lengvosios laisvosios grandinės, K-indeksas, neurofilamentų lengvosios grandinės, glijos fibrilinis rūgštinis baltymas, į chitinazę-3 panašus baltymas 1.

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė uždegiminė autoimuninė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, sąlygojanti uždegiminių procesų ir aksonų demielinizacijos bei degeneracijos vystymąsi. Šios ligos paplitimas pastaraisiais dešimtmečiais išaugo ir skaičiuojama, kad šiuo metu pasaulyje iš viso yra apie 2,8 mln. sergančiųjų IS (35,9 atvejo 100 000 pasaulio gyventojų) [1]. Šia liga dažniausiai su-

sergama 20–40 m. amžiuje ir ji yra dažniausia netrauminė negalios priežastis tarp jaunų suaugusiųjų [2]. IS yra diagnozuojama pagal 2017 m. McDonald's kriterijus, kurie remiasi klinikinių atkryčių skaičiumi, pakitimais magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) ir oligokloninių juostų (OGJ) nustatymu smegenų skystyje [3]. Tačiau, žvelgiant iš patofiziologinės perspektyvos, vystantis IS, CNS vyksta sudėtingi uždegiminiai ir neurodegeneraciniai procesai, kurie gali sukelti negrįžtamą smegenų audinio pažeidimą dar prieš atsirandant klinikiniam simptomams ir pakitimams galvos smegenų MRT. Manoma, kad būtent laboratoriniai biožymenys gali padėti nustatyti šiuos procesus, prieš išsivystant naujai neurologinei simptomatikai ir progresuojant negaliai [4]. Tai aktualu ne tik siekiant kuo anksčiau diagnozuoti šią ligą, bet ir monitoruoti jos aktyvumą. Pastaraisiais metais atsirandant vis naujiems ligos

Adresas:

Ieva Navickaitė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija,
Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas
El. paštas ieva.navickaite@stud.lsmu.lt

© Neurologijos seminarai, 2023. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

eigą modifikuojantiems (LEM) vaistams, svarbu individualiai įvertinti kiekvieno paciento ligos eigą, prognozę ir parinkti tinkamiausią vaistą, o jį skiriant – įvertinti gydymo atsaką, siekiant laiku pastebėti nepakankamą vaisto efektyvumą ir spręsti dėl LEM gydymo eskalacijos prieš išsivystant negrįžtamiems CNS pažeidimams ir progresuojant negaliai.

BIOŽYMENYS IR JŲ TIPAI

Laboratoriniai biožymenys – tai įvairūs kūno skysčiuose (kraujo plazmoje, serume, smegenų skystyje, šlapime ir kt.) aptinkami junginiai, kurie natūraliai susidaro organizme vykstant medžiagų apykaitos procesams. Klinikinėje praktikoje yra vertingi biožymenys, kurie gali padėti patikimai diferencijuoti patologinius procesus nuo fiziologinių ir pasižymi aukštu jautrumu bei specifiskumu [4, 5]. Idealaus biožymens ištyrimas turėtų būti neinvazyvus, nebrangus ir pagrįstas plačiai prieinamomis laboratorinėmis metodikomis. Taip pat jo koncentracija turėtų greitai kisti, atsižvelgiant į organizme vykstančius procesus ir skiriamą gydymą [4, 5].

Laboratoriniai IS biožymenys yra išskiriami į keturias pagrindines grupes: 1) rizikos susirgti IS biožymenys, 2) diagnostiniai biožymenys, 3) ligos aktyvumo biožymenys ir 4) atsako į gydymą biožymenys [4]. Šiuo metu nėra nustatyta nė vieno perspektyvaus biožymens, kuris padėtų prognozuoti asmens riziką ateityje susirgti IS. Tačiau pastaraisiais metais atlikta daug mokslinių tyrimų, bandant atrasti biožymenis, kurie galėtų pagerinti IS diagnostiką ir prognozuoti ligos eigą. Remiantis tyrimų duomenimis, išskirti perspektyviausi IS diagnostikos, aktyvumo ir atsako į gydymą biožymenys.

DIAGNOSTINIAI BIOŽYMENYS

Oligokloninės IgG juostos

Oligokloninės juostos (OGJ) – tai imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnai, kuriuos intratekaliai sintetina plazminės ląstelės. Bent dviejų juostų nustatymas smegenų skystyje elektroforezės metodu ir jų nebuvimas kraujo serume rodo CNS vykstantį uždegimą [6]. Teigiamos OGJ smegenų skystyje nustatomos 90 % IS ir 70 % kliniškai izoliuotu sindromu (KIS) sergančių pacientų. Nurodoma, kad IS atveju OGJ jautrumas ir specifiskumas yra atitinkamai 95 ir 86 % [6]. Remiantis 2017 m. McDonald's kriterijais, jų nustatymas smegenų skystyje atitinka išplitimo laike kriterijų [3]. Be to, OGJ nustatymas yra susijęs su didesne kliniškai ir radiologiškai izoliuoto sindromo konversijos į IS rizika [6].

Imunoglobulino G indeksas

Imunoglobulino G indeksas – tai išvestinis dydis, kuris parodo intratekalinę IgG sintezę ir hematoencefalinio barjero

pažeidimą [5]. Jis apskaičiuojamas pagal formulę: (IgG smegenų skystyje / IgG serume) / (albuminas smegenų skystyje / albuminas serume). Apskaičiuota, kad didesnė nei 0,7 šio indekso reikšmė nustatoma 70–80 % pacientų, sergančių IS [6]. Nepaisant šio biožymens panašumo į OGJ ir kiekybinio IgG sintezės įvertinimo, IgG indeksas laikomas tik papildomu tyrimu, kuris yra mažiau jautrus nei kokybinis OGJ nustatymas smegenų skystyje [6]. Kai kurių tyrimų duomenimis, IgG indeksas taip pat turi prognostinę vertę: jo padidėjimas susijęs su didesne KIS konversijos į IS rizika, be to, koreliuoja su negalios progresavimu ir ligos radiologiniu aktyvumu [6].

Kappa lengvosios laisvosios grandinės ir K-indeksas

Kappa lengvosios laisvosios grandinės (KLLG) – tai plazminių ląstelių sintetintos imunoglobulinų laisvosios grandinės, kurių nustatymas smegenų skystyje rodo humoralinio imuniteto aktyvumą intratekaliai dėl CNS vykstančių uždegiminių procesų [7]. KLLG gali būti tiesiogiai tiriama smegenų skystyje ir kraujo serume, taip pat apskaičiuojamas išvestinis dydis – K-indeksas: (KLLG smegenų skystyje / KLLG serume) / (albuminas smegenų skystyje / albuminas serume) [7]. Nustatyta, kad tiek KLLG koncentracija smegenų skystyje, tiek K-indeksas yra padidėję pacientams, sergantiems KIS ir IS. Perspektyviausiu rodikliu šiuo metu laikomas būtent K-indeksas, kuris pasižymi didesniu jautrumu, tačiau šiek tiek mažesniu specifiskumu nei OGJ [8, 9]: remiantis Leurs ir kt. [8], jautrumas atitinkamai yra 88 ir 82 %, specifiskumas – 83 ir 92 %. Taip pat nustatyta, kad K-indekso vertės 5,9 ir 6,6 tiksliau prognozavo antrą IS atkrytį ir ligos išplitimą galvos smegenų MRT, lyginant su OGJ [10]. Remdamiesi šiais rezultatais, autoriai siūlo įtraukti K-indeksą į McDonald's diagnostinius kriterijus kaip alternatyvą OGJ [10]. Be to, lyginant su OGJ, svarbu tai, kad KLLG nustatymas yra greitesnis, visiškai automatizuotas tyrimas ir jo rezultatai nepriklauso nuo tyrėjo patirties [7]. Taigi, KLLG ir K-indekso ištyrimas smegenų skystyje šiuo metu yra perspektyviausias naujas IS diagnostinis biožymuo, ateityje galimai papildysiantis diagnostikos kriterijus.

LIGOS AKTYVUMO BIOŽYMENYS

Neurofilamentų lengvosios grandinės (NfL)

Neurofilamentai (Nf) – tai neuronų citoskeleto baltymai, kurie yra svarbūs aksonų stabilumui, nervų laidumui ir sinapsių funkcionavimui. CNS yra išskiriami trys Nf tipai: Nf lengvosios grandinės (NfL), Nf vidutinio sunkumo grandinės (NfM), Nf sunkiosios grandinės (NfH) ir alfa-interneksinas [11]. Visi šie junginiai gali būti išskiriami iš smegenų skystį vykstant neuroaksoniniam pažeidimui, tačiau būtent NfL, kaip IS biožymuo, pradėtos tirti dar 1998 m., šiuo metu yra laikomos perspektyviausiu IS diagnostiniu, prognostiniu ir gydymo efektyvumo monitoravimo rodikliu [11].

Diagnostinė reikšmė. Retrospektyvinė studija, atlikta iš JAV kariuomenės darbuotojų kraujo mėginių biobanko, parodė, kad iš 60 tiriamųjų, kuriems tarnybos laikotarpiu buvo diagnozuota IS, serumo NfL koncentracija buvo padidėjusi jau 6 m. (intervalas 4–10 m.), prieš pasireiškiant pirmiesiems ligos simptomams [12]. NfL koncentracija yra didesnė sergančiųjų IS smegenų skystyje ir kraujo serume, lyginant su kontrole [13–15], taip pat tarp sergančiųjų progresuojančiomis ligos formomis, lyginant su recidyvuojančia remituojančia (RR) ligos eiga, atkryčio metu lyginant su remisija [13].

Prognostinė reikšmė. Duomenys apie prognostinę NfL vertę negaliai progresuoti yra prieštaringi: nors vieni tyrimai nurodo ryšį tarp didesnės pradinės serumo ar smegenų skysčio NfL koncentracijos ir pradinio išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *expanded disability status scale*, EDSS) įvertinimu ir jo progresavimo ateityje, kitose studijose reikšmingos koreliacijos nenustatyta [11]. Didesnė serumo ir smegenų skysčio NfL koncentracija siejama su greitesne RR ligos eigos konversija į antrinę progresuojančią (AP) IS [16, 17], nors kitų tyrimų duomenys to nepatvirtina [14, 15].

Nustatytos sąsajos tarp NfL koncentracijos ir radiologinių ligos aktyvumo požymių. Pradinė smegenų skysčio ir serumo NfL koncentracijos koreliuoja su gadolinį (Gd) kaupiančių židinių kiekiu tiek pradiniam, tiek kontroliniuose galvos smegenų MRT tyrimuose [11]. Be to, daugelio tyrimų duomenimis, NfL koncentracija serume ir smegenų skystyje koreliuoja su T2 židinių skaičiumi ar tūriu bei galvos smegenų, ypač gumburo, atrofija [11, 18].

Nors šiuo metu NfL koncentracija yra laikoma perspektyviausiu biožymeniu, vertinant IS aktyvumą ir prognozę, yra ir keletas trūkumų. Pirmia, NfL koncentracijos padidėjimas nėra specifinis IS – šis rodiklis gali padidėti, sergant įvairiomis neurologinėmis ligomis, kurių metu pažeidžiami aksonai, pavyzdžiui, šonine amiotrofinė skleroze, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, patyrus galvos smegenų traumą ir kt. [19]. Antra, NfL koncentracija yra susijusi su amžiumi ir reikšmingai padidėja, ypač nuo 50 m., tiek sveikų žmonių, tiek sergančiųjų IS grupėse [11, 20, 21]. Be to, serumo NfL koncentracija priklauso nuo kūno masės indekso, inkstų funkcijos, gretutinių ligų ir gliukozi- linto hemoglobino kiekio [21, 22]. Nors publikuotas ne vienas tyrimas, bandęs nustatyti NfL koncentracijos normos ribas smegenų skystyje ir kraujo serume [23, 24], rezultatai varijuoja priklausomai nuo taikytų tyrimo metodų [25]. Todėl šiuo metu siūloma tirti NfL koncentraciją, diagnozuojant IS ir vėliau ligos eigoje, vertinant pokyčius dinamiškoje individualaus paciento lygmeniu [26].

Glijos fibrilinis rūgštinis baltymas (GFAP)

Glijos fibrilinis rūgštinis baltymas (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) – tai astrocitų citoskeleto baltymas, kurio koncentracija smegenų skystyje ir kraujo serume gali parodyti astrocitų aktyvaciją, jų pažeidimą ir astrogliozę [15]. Be to, žinoma, kad aktyvuoti astroцитai išskiria prouždegiminius citokinus ir citotoksinius junginius [27]. Ma-

noma, kad būtent glijos ląstelių aktyvacija, astrocitų proliferacija sukelia negrįžtamus CNS pažeidimus, sergant IS, ypač progresuojančiomis ligos formomis, todėl GFAP tiriamas kaip galimas IS biožymuo.

Diagnostinė reikšmė. Dviejų metaanalizių duomenimis [15, 28], GFAP koncentracija yra reikšmingai didesnė sergančiųjų IS smegenų skystyje, lyginant su sveika kontrole ir neuždegiminėmis neurologinėmis ligomis sergančiais pacientais. Šio biožymens padidėjimas, sergant IS, taip pat nustatomas ir kraujo serume [28, 29]. GFAP laikomas perspektyviu žymeniu, siekiant diferencijuoti progresuojančias IS formas nuo RR ligos eigos: didesnė GFAP koncentracija tiek smegenų skystyje [15, 28], tiek kraujo serume [27, 30] nustatyta pacientams, sergantiems progresuojančiomis IS formomis. Lyginant kontrolę ir RR IS sergančius pacientus, GFAP padidėjimas buvo nustatytas smegenų skystyje [15, 28], bet ne kraujo serume [27, 29]. Duomenys apie GFAP koncentraciją IS atkryčio metu yra prieštaringi: Momtazmanesh ir kt. [15] skirtumo tarp atkryčio ir remisijos nerado, tačiau Sun ir kt. [28] nustatė didesnę GFAP koncentraciją smegenų skystyje, esant ligos paūmėjimui.

Prognostinė reikšmė. GFAP koncentracija smegenų skystyje [31] ir kraujo serume [27, 29, 31, 32] koreliuoja su negalia, vertinant pagal EDSS, ypač pirmine progresuojančia (PP) IS sergantiems pacientams. GFAP kraujo serume koreliuoja ir su T1/T2 židinių kiekiu galvos smegenų MRT [27, 29, 30] bei neigiamai koreliuoja su smegenų bal- tosios ir pilkosios medžiagos tūriu [30].

Taigi, GFAP yra perspektyvus neurodegeneracijos biožymuo, kuris gali padėti diferencijuoti PP IS nuo RR ligos eigos. Taip pat yra duomenų, kad GFAP koreliuoja su EDSS bei pakitimais galvos smegenų MRT, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai šio biožymens ilgalaikę prognostinei vertei pagrįsti. Be to, vertinant GFAP koncentraciją, svarbu atsižvelgti į tai, kad ji gali koreliuoti su paciento amžiumi ir ligos trukme [27, 29, 30].

Į chitinazę-3 panašus baltymas 1

Į chitinazę-3 panašus baltymas 1 (angl. *chitinase-3-like protein 1*, CHI3L1) – glikoproteinas, kurį CNS išskiria astroцитai, aktyvuotos mikroglijos ląstelės ir makrofagai, vykstant uždegiminiams procesams ir reaktyviai gliozei [11].

Diagnostinė reikšmė. Floro ir kt. atlikta metaanalizė [33] parodė, kad šio glikoproteino koncentracija yra reikšmingai didesnė tiek IS, tiek KIS sergančių pacientų smegenų skystyje, lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis. Be to, kol kas CHI3L1 yra vienintelis biožymuo, kuris gali padėti diferencijuoti IS ir KIS – nustatyta, kad šio glikoproteino koncentracija yra reikšmingai didesnė sergančiųjų IS grupėje [15, 33]. Taip pat CHI3L1 gali turėti prognostinę reikšmę KIS ir optiniu neuritu sergantiems pacientams, kadangi didesnė jo koncentracija buvo nustatyta tiems, kuriems vėliau išsivystė IS [34]. Rastas skirtumas ir tarp IS formų: didesnė CHI3L1 koncentracija randama pacientams, sergantiems PP IS, lyginant su RR ligos forma

[33, 35]. Taip pat įdomu tai, kad pacientams, sergantiems RR IS, remisijos metu smegenų skystyje nustatoma didesnė CHI3L1 koncentracija, nei esant atkryčiui [33]. Kraujo serume CHI3L1 koncentracija tarp pacientų, sergančių IS, ir kontrolinės grupės reikšmingai nesiskyrė [33].

Prognostinė reikšmė. CHI3L1 koncentracija koreliuoja su negalia, vertinant pagal EDSS skalę, ypač pacientams, sergantiems PP IS [33, 36]. Taip pat nustatyta sąsaja tarp CHI3L1 koncentracijos smegenų skystyje ir radiologinio IS aktyvumo. Schneider ir kt. [35] parodė, kad CHI3L1 koncentracija koreliuoja su nugaros smegenų atrofija: apskaičiuota, kad viršutinės kaklinės nugaros smegenų dalies skerspjūvio plotui sumažėjus 10 mm², CHI3L1 koncentracija smegenų skystyje padidėja 11 ng/ml.

Remiantis atliktų tyrimų rezultatais, CHI3L1 koncentracija smegenų skystyje gali būti perspektyvus biožymuo, siekiant diferencijuoti KIS nuo IS ir IS formas tarpusavyje. Be to, CHI3L1, lyginant su Nf, yra mažiau susijęs su paciento amžiumi ir ligos trukme, taip pat jo kiekis mažiau svyruoja tiriamųjų grupėje [35]. Tačiau kol kas trūksta duomenų apie CHI3L1 reikšmę kraujo serume – dėl mažesnio ištyrimo invazyvumo tai galėtų itin pagerinti jo pritaikymą klinikinėje praktikoje.

ATSAKO Į GYDYMĄ BIOŽYMENYS

Neutralizuojantys antikūnai prieš LEM gydyti skiriamus vaistus

Neutralizuojantys antikūnai (NAk) gali susiformuoti prieš daugelį vaistų, kurie yra sudaryti iš baltymų. Skiriant gydymą interferonu- (IFN-), neutralizuojantys antikūnai prieš IFN- susidaro apie 40 % pacientų, dažniausiai per pirmuosius dvejus metus [5]. Tai lemia blogesnę atsaką į gydymą: didesnę metinį atkryčių dažnį, negalios progresavimą ir radiologinį ligos aktyvumą [5]. Todėl, kraujo serume nustatčius šiuos antikūnus dviejuose testuose iš eilės, rekomenduojama svarstyti apie LEM gydymo keitimą [37]. Esant mažam NAk titrui, papildomos informacijos gali suteikti miksovirusui atsparaus baltymo 1 (MxA) ištyrimas. IFN- vartojimas paskatina šio priešvirusinio baltymo gamybą organizme, todėl, vaistui susijungus su NAk ir sumažėjus jo bioprieinamumui, taip pat sumažės ir MxA koncentracija [37]. Taigi, esant nepakankamam atsakui į gydymą IFN- , rekomenduojama NAk ir MxA iširti kraujo serume [37].

Natalizumabu gydomiems pacientams NAk susidaro daug rečiau – apie 6 % atvejų, dažniausiai per pirmuosius tris mėnesius [5]. Nors rasta sąsajų tarp NAk prieš natalizumabą ir sumažėjusio gydymo efektyvumo, naujų Gd kaupiančių židinių MRT, taip pat ūmių nepageidaujamų su infuzija susijusių reakcijų, kol kas nėra aiškių rekomendacijų dėl jo naudojimo klinikinėje praktikoje [5]. Kai kurie autoriai siūlo iširti antikūnus praėjus 3–4 mėn. nuo natalizumabo skyrimo pradžios ir patyrus ligos atkrytį [5].

Skiriant gydymą glatiramero acetatu, NAk susidaro dažnai, tačiau nėra siejami su sumažėjusiu gydymo efektyvumu

ar nepageidaujamais reiškiniais [38]. Pats imunogeniškiausias LEM gydyti skiriamas vaistas – alemtuzumabas, prieš kurį NAk per dvejus metus susidaro net 78 % pacientų [39]. Tačiau rutininis jų nustatymas klinikinėje praktikoje nėra rekomenduojamas, kadangi tik nedidelei daliai pacientų NAk yra susiję su blogu atsaku į gydymą [39]. NAk ištyrimas taip pat neindikotinas, gydant okrelizumabu, kadangi antikūnai prieš šį vaistą susiformuoja labai retai [38].

Neurofilamentų lengvosios grandinės (NfL)

Šiuo metu daugiausia duomenų sukaupta apie NfL reikšmę IS LEM gydymo efektyvumo vertinimui.

Taikant gydymą IFN- , NfL koncentracija serume ir smegenų skystyje labai sumažėja, o skiriant vaistą, išlikusi nepakitusi koncentracija yra susijusi su nepakankamu atsaku į gydymą [40, 41]. Dimetilfumarato vartojimas taip pat labai sumažina NfL koncentraciją kraujyje ir smegenų skystyje po vienerių metų, o išlikusi aukšta NfL koncentracija smegenų skystyje, bet ne kraujyje, galėtų būti susijusi su besitęsiančiu klinikinio ar radiologinio ligos aktyvumu [42].

Skiriant gydymą fingolimodu, po 12 mėn. NfL koncentracija reikšmingai sumažėjo ir smegenų skystyje, ir serume [43–45]. Be to, pastebėta, kad pacientams, kuriems fingolimodas buvo paskirtas kaip gydymo eskalacija po anksčiau vartotų pirmos eilės vaistų (IFN- , glatiramero acetato ar teriflunamido), NfL koncentracija smegenų skystyje sumažėjo ryškiau, o tiems, kuriems anksčiau buvo skirtas natalizumabas, ji reikšmingai nepakito, t. y. išliko žema [44]. Tokie rezultatai pagrindžia hipotezę, kad NfL koncentracija koreliuoja su skiriamo gydymo efektyvumu.

Duomenys apie natalizumabo poveikį NfL koncentracijai yra prieštaringi. Nors, skyrus gydymą natalizumabu, serumo NfL koncentracija reikšmingai sumažėja, koreliacijos su negalios progresavimu nenustatyta [46, 47]. Olandų kohortinio tyrimo su pacientais, sergančiais RR IS [46], ir ASCEND klinikinio tyrimo su pacientais, sergančiais AP IS [48], duomenys taip pat neparodė ryšio tarp serumo NfL koncentracijos ir negalios progresavimo, skiriant natalizumabą. Kadangi į pastaruosius tyrimus buvo įtraukti pacientai be ūmaus uždegiminio ligos aktyvumo (t. y. tyrimo eigoje nenustatytas klinikinis ar radiologinis IS aktyvumas), manoma, kad NfL koncentracija neatspindi kitų pacientų negaliją didinančių patofiziologinių procesų: lėtinio uždegimo, susijusio su lėtai besiplečiančiais židiniiais MRT, sutrikusios remielinizacijos ir astrocitų proliferacijos [48].

NfL koncentracija gali padėti ne tik nustatyti vaisto efektyvumą, bet ir išvengti su juo siejamų rizikų. Grėsmingiausia galima komplikacija natalizumabu gydomiems pacientams – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). Visiems šiuo vaistu gydomiems pacientams indikuotinas antikūnų prieš John-Cunningham virusą (anti-JCV) ištyrimas ir jų titro stebėjimas gydymo eigoje kas 6 mėn. Jeigu gydymas natalizumabu taikomas ilgiau nei dvejus metus ir anti-JCV titras yra >1,5, PDL rizika padidėja iki 3 atvejų 1000 pacientų. Yra įrodymų, kad serumo NfL koncentracija taip pat gali padėti prognozuoti ir diagnozuoti PDL [49]. Nustatyta, kad NfL koncentracija po

dvejų metų gydymo natalizumabu buvo didesnė tų pacientų serume, kuriems vėliau išsivystė PDL [50, 51]. Be to, serumo NfL koncentracija, tirta atsiradus klinikiniam simptomams, padėjo diferencijuoti PDL nuo IS atkryčio: PDL atveju ji buvo aštuonis kartus didesnė ir nustatyta ribinė reikšmė, siekiant diferencijuoti šias patologijas, – 52,7 pg/ml, kuri pasižymėjo aukštu jautrumu ir specifiskumu (atitinkamai 85 ir 93 %) [50].

Pavieniai tyrimai taip pat nustatė NfL koncentracijos sumažėjimą, skiriant teriflunomidą [52], kladribiną [53], okrelizumabą [54], alemtuzumabą [55] ir siponimodą [56].

Atsižvelgiant į sukauptus duomenis apie NfL vertę gydymo efektyvumui įvertinti, 2021 m. IS centrų konsorciumas publikavo konsensusą dėl NfL, kaip IS biožymens, naudojimo klinikinėje praktikoje [26]. Šiame dokumente yra rekomenduojama įtraukti NfL koncentraciją smegenų skystyje ir serume į pradinį paciento, kuriam įtariama IS, ištyrimą. Vėliau, vertinant ligos aktyvumą dinamikoje, tikslingas pakartotinis NfL ištyrimas serume. Jeigu yra nustatomas klinikinis ir (ar) radiologinis ligos paūmėjimas ir svarstomas LEM gydymo skyrimas, dinamikoje padidėjusi serumo NfL koncentracija gali būti papildomas veiksnys, lemiantis antros eilės LEM vaisto pasirinkimą. Be to, skiriant LEM gydymą ir stebint dinamikoje didėjančią serumo NfL koncentraciją, siūloma svarstyti apie gydymo eskalaciją.

Į chitinazę-3 panašus baltymas 1

Sukaupta nemažai įrodymų ir apie CHI3L1 reikšmę gydymo efektyvumo monitoravimui. Nustatyta, kad, skiriant IFN- β , CHI3L1 koncentracija po vienerių metų gydymo buvo didesnė tų pacientų kraujo serume, kuriems gydymas buvo neefektyvus [57]. Fingolimodas, mitoksantronas ir natalizumabas sumažino CHI3L1 koncentraciją smegenų skystyje pacientams, sergantiems RR IS [44, 58, 59]. Be to, skiriant fingolimodą, CHI3L1 koncentracijos pokytis koreliavo su sumažėjusiu atkryčių dažniu ir Gd kaupiančiais bei T2 hiperintensiniais židiniiais galvos smegenų MRT [44]. Natalizumabas sumažino CHI3L1 koncentraciją smegenų skystyje RR IS sergantiems pacientams [58, 59]. Tuo tarpu glatiramero acetatas ir dimetilfumaratas neturėjo įtakos CHI3L1 koncentracijai [11]. Vis dėlto CHI3L1 reikšmė gydymo efektyvumo monitoravimui kol kas yra ribota, kadangi pakartotinis smegenų skysčio ištyrimas yra invazyvus tyrimas, o įrodymų apie reikšmingus pokyčius, LEM gydymo sukeltus šio biožymens koncentracijos kraujyje, kol kas trūksta.

APIBENDRINIMAS

IS biožymenys – svarbi ir perspektyvi mokslinių tyrimų sritis, kuri ateityje gali reikšmingai pakeisti šia liga sergančių pacientų priežiūrą, diagnostiką ir gydymo algoritmus. Didžiausią reikšmę IS diagnostikai vis dar turi IgG OGJ nustatymas smegenų skystyje, kurios yra įtrauktos į 2017 m. McDonald's kriterijus ir gali atitikti ligos išplitimo laike kriterijų. Tačiau vis daugiau dėmesio tyrimuose

sulaukia KLLG ir K-indeksas, kuris, diagnozuojant IS, pasižymi panašiu jautrumu ir specifiskumu kaip OGJ. Be to, atrasti biožymenys, kurie gali padėti diferencijuoti KIS nuo IS ir diferencijuoti IS ligos eigą. CHI3L1 koncentracija smegenų skystyje šiuo metu yra vienintelis žymuo, kuris gali padėti atskirti IS nuo KIS. O GFAP ištyrimas smegenų skystyje ir kraujo serume gali padėti diferencijuoti PP IS nuo RR ligos eigos. Naudingiausių ligos aktyvumo ir gydymo efektyvumo monitoravimo biožymeniu šiuo metu yra laikoma serumo NfL koncentracija. Nors reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai, tikėtina, kad šių ir kitų laboratorinių biožymenų ištyrimas ateityje taps rutininės klinikinės praktikos dalimi.

Literatūra

1. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J* 2020; 26(14): 1816–21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11): 1022–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
4. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13(1): 113–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70233-3)
5. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflamm* 2019; 16(1): 272. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1674-2>
6. Toscano S, Patti F. CSF biomarkers in multiple sclerosis: beyond neuroinflammation. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 8: 14–41. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.12>
7. Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, et al. The increasing role of kappa free light chains in the diagnosis of multiple sclerosis. *Cells* 2021; 10(11): 3056. <https://doi.org/10.3390/cells10113056>
8. Leurs C, Twaalfhoven HAM, Lissenberg-Witte B, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: a large multicenter study. *Mult Scler J* 2020; 26(8): 912–23. <https://doi.org/10.1177/1352458519845844>
9. Sanz Diaz CT, de las Heras Flórez S, Carretero Perez M, et al. Evaluation of kappa index as a tool in the diagnosis of multiple sclerosis: implementation in routine screening procedure. *Front Neurol* 2021; 12: 676527. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.676527>
10. Arrambide G, Espejo C, Carbonell-Mirabent P, et al. The kappa free light chain index and oligoclonal bands have a similar role in the McDonald criteria. *Brain* 2022; 145(11): 3931–42. <https://doi.org/10.1093/brain/awac220>
11. Biernacki T, Kokas Z, Sandi D, et al. Emerging biomarkers of multiple sclerosis in the blood and the CSF: a focus on neurofilaments and therapeutic considerations. *Int J Mol Sci* 2022; 23(6): 3383. <https://doi.org/10.3390/ijms23063383>
12. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77(1): 58–64. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3238>

13. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17(9): e0274565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274565>
14. Martin SJ, McGlasson S, Hunt D, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(9): 1059–67. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319190>
15. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Saghazadeh A, et al. Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2021; 32(6): 573–95. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0145>
16. Rosenstein I, Axelsson M, Novakova L, et al. Exploring CSF neurofilament light as a biomarker for MS in clinical practice; a retrospective registry-based study. *Mult Scler J* 2022; 28(6): 872–84. <https://doi.org/10.1177/13524585211039104>
17. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10381. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67504-6>
18. Yik JT, Becquart P, Gill J, et al. Serum neurofilament light chain correlates with myelin and axonal magnetic resonance imaging markers in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103366. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103366>
19. Barizzone N, Leone M, Pizzino A, et al. A scoping review on body fluid biomarkers for prognosis and disease activity in patients with multiple sclerosis. *J Pers Med* 2022; 12(9): 1430. <https://doi.org/10.3390/jpm12091430>
20. Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018; 141(8): 2382–91. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
21. Fitzgerald KC, Sotirchos ES, Smith MD, et al. Contributors to serum NfL levels in people without neurologic disease. *Ann Neurol* 2022; 92(4): 688–98. <https://doi.org/10.1002/ana.26446>
22. Koini M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal aging. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(24): 25729–38. <https://doi.org/10.18632/aging.203790>
23. Hviid CVB, Knudsen CS, Parkner T. Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80(4): 291–5. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1730434>
24. Simren J, Andreasson U, Gobom J, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. *Brain Commun* 2022; 4(4): fcac174. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac174>
25. Revendova KZ, Zeman D, Bunganic R, et al. Serum neurofilament levels in patients with multiple sclerosis: a comparison of SIMOA and high sensitivity ELISA assays and contributing factors to ELISA levels. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 67: 104177. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104177>
26. Consortium of Multiple Sclerosis Centers. CMSC Consensus Statement on Neurofilament Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2021; 23(Suppl 1): 1–34.
27. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, et al. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 14798. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33158-8>
28. Sun MJ, Liu N, Xie QF, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 51: 102870. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102870>
29. Högel H, Rissanen E, Barro C, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler J* 2020; 26(2): 210–9. <https://doi.org/10.1177/1352458518819380>
30. Ayrygnac X, Le Bars E, Duflos C, et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10923. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67934-2>
31. Axelsson M, Malmström C, Nilsson S, et al. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 258(5): 882–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5863-2>
32. Abdelhak A, Hottenrott T, Morenas-Rodríguez E, et al. Glial activation markers in CSF and serum from patients with primary progressive multiple sclerosis: potential of serum GFAP as disease severity marker? *Front Neurol* 2019; 10: 280. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00280>
33. Floro S, Carandini T, Pietroboni AM, et al. Role of chitinase 3-like 1 as a biomarker in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9(4): e1164. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001164>
34. Modvig S, Degen M, Roed H, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler* 2015; 21(14): 1761–70. <https://doi.org/10.1177/1352458515574148>
35. Schneider R, Bellenberg B, Gisevius B, et al. Chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain in CSF and CNS atrophy in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(1): e906. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000906>
36. Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, et al. CSF chitinase 3-like-1 association with disability of primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(5): e815. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000815>
37. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9(7): 740–50. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70103-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70103-4)
38. Sorensen PS. Antidrug antibodies against biological treatments for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2022; 36(6): 569–89. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00920-6>
39. Baker D, Ali L, Saxena G, et al. The irony of humanization: alemtuzumab, the first, but one of the most immunogenic, humanized monoclonal antibodies. *Front Immunol* 2020; 11: 124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00124>
40. Kuhle J, Plavina T, Barro C, et al. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2020; 26(13): 1691–9. <https://doi.org/10.1177/1352458519885613>
41. Huss A, Senel M, Abdelhak A, et al. Longitudinal serum neurofilament levels of multiple sclerosis patients before and after treatment with first-line immunomodulatory therapies. *Biomedicines* 2020; 8(9): 312. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090312>

42. Sejbaek T, Nielsen HH, Penner N, et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(12): 1324–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321321>
43. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(16): 1639–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001491>
44. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(1): 62–71. <https://doi.org/10.1177/1352458516639384>
45. Piehl F, Kockum I, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler J* 2018; 24(8): 1046–54. <https://doi.org/10.1177/1352458517715132>
46. Bridel C, Leurs C, van Lierop ZY, et al. Serum neurofilament light association with progression in natalizumab-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 97(19): e1898–905. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012752>
47. Liu N, Sun M, Zhang W, et al. Prognostic value of neurofilament light chain in natalizumab therapy for different phases of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2022; 101: 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.04.041>
48. Gafson AR, Jiang X, Shen C, et al. Serum neurofilament light and multiple sclerosis progression independent of acute inflammation. *JAMA Netw Open* 2022; 3(2): 8–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47588>
49. Physician Information and Management Guidelines for Patients with Multiple Sclerosis Receiving TYSABRI (IV & SC) Therapy. Version 19: March 2021 [Internet]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/2196/Document>
50. Fissolo N, Pignolet B, Rio J, et al. Serum neurofilament levels and PML risk in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(4): e1003. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001003>
51. Dalla Costa G, Martinelli V, Moiola L, et al. Serum neurofilaments increase at progressive multifocal leukoencephalopathy onset in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2019; 85(4): 606–10. <https://doi.org/10.1002/ana.25437>
52. Zhou R, Li H, Yang H, et al. Serological markers exploration and real-world effectiveness and safety of teriflunomide in south Chinese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 58: 103446. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103446>
53. Yildiz O, Mao Z, Adams A, et al. Disease activity in progressive multiple sclerosis can be effectively reduced by cladribine. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 20–7. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.010>
54. Margoni M, Preziosa P, Tortorella P, et al. Does ocrelizumab limit multiple sclerosis progression? Current evidence from clinical, MRI, and fluid biomarkers. *Neurotherapeutics* 2022; 19(4): 1216–28. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01252-5>
55. Kuhle J, Daizadeh N, Benkert P, et al. Sustained reduction of serum neurofilament light chain over 7 years by alemtuzumab in early relapsing-remitting MS. *Mult Scler J* 2022; 28(4): 573–82. <https://doi.org/10.1177/13524585211032348>
56. Kuhle J, Kropshofer H, Barro C, et al. Siponimod reduces neurofilament light chain blood levels in secondary progressive multiple sclerosis patients (S8.006). *Neurology* 2018; 90(15 Suppl): S8.006.
57. Matute-Blanch C, Río J, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1 is associated with the response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017; 303: 62–5. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.006>
58. Malmeström C, Axelsson M, Lycke J, et al. CSF levels of YKL-40 are increased in MS and replaced with immunosuppressive treatment. *J Neuroimmunol* 2014; 269(1–2): 87–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.02.004>
59. Stoop MP, Singh V, Stingl C, et al. Effects of natalizumab treatment on the cerebrospinal fluid proteome of multiple sclerosis patients. *J Proteome Res* 2013; 12(3): 1101–7. <https://doi.org/10.1021/pr3012107>

I. Navickaitė, G. Žemgulytė, R. Balnytė

LABORATORY BIOMARKERS FOR MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR ROLE IN CLINICAL PRACTICE

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system (CNS) most commonly diagnosed in young adults. In recent decades, new treatments have emerged that have radically changed the prognosis and quality of life of these patients. However, this has also raised new challenges in predicting the course and activity of the disease before the development of new neurological deficits that aggravate the disability and in prescribing the most appropriate disease-modifying therapy for the individual patient in a timely manner. One of the possible solutions that could help answer these questions is the use of laboratory biomarkers in MS. In addition to the oligoclonal bands (OGB) and the immunoglobulin G index, which are already well known and clinically useful laboratory tests, other biomarkers have been discovered that can assess the inflammatory and neurodegenerative processes occurring in the CNS. Kappa free light chains and K-index have been identified as new potential diagnostic biomarkers for MS, with similar sensitivity and specificity to OGB. Some biomarkers have also shown the ability to differentiate a clinically isolated syndrome from MS and to identify the clinical course of MS. The concentration of chitinase-3-like protein in the cerebrospinal fluid is currently the only biomarker that can help distinguish MS from a clinically isolated syndrome. Levels of glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid and blood serum can help distinguish primary progressive MS from the relapsing-remitting course of this disease. Serum neurofilament light chain levels are considered the most useful biomarker for monitoring disease activity and treatment efficiency. This article discusses the most promising biomarkers for MS diagnosis, disease activity, and treatment response.

Keywords: multiple sclerosis, biomarkers, oligoclonal bands, Immunoglobulin G index, kappa free light chains, K-index, neurofilament light chains, glial fibrillary acidic protein, chitinase-3-like protein 1.

Gauta:
2023 01 09

Priimta spaudai:
2023 04 03