

Od diagnostike do personalizirane medicine: prispevek laboratorijske medicine k celostni obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo

From diagnostics to personalised medicine: the contribution of laboratory medicine to the comprehensive management of patients with multiple sclerosis

Urban Malavašič

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Avtor za korespondenco:

Urban Malavašič

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

e-pošta: um9382@student.uni-lj.si

POVZETEK

Multipla skleroza (MS) je kronična avtoimunska bolezen osrednjega živčevja, za katero so značilni vnetje, demielinizacija in aksonska degeneracija. Laboratorijska medicina ima pri diagnostiki, spremljanju in prognozi te bolezni ključno vlogo. Najbolj uveljavljena označevalca sta oligoklonski trakovi (OT) in proste lahke verige kapa (PLVK), ki imata visoko diagnostično občutljivost in specifičnost ter sta po najnovejših McDonaldovih kriterijih priznana kot enakovredna dokaza intratekalne imunske aktivnosti. Poleg njiju pridobivajo pomen tudi lahke verige nevofilamentov (NfL) in glialni fibrilarni kisli protein (GFAP), ki bi lahko omogočili spremljanje nevrodegeneracije in

prognozo bolezni. V prispevku obravnavamo trenutno uveljavljene laboratorijske biološke označevalce MS, njihovo klinično uporabnost ter perspektive za prihodnji razvoj posamezniku prilagojene medicine.

Ključne besede: multipla skleroza, biološki označevalci, posamezniku prilagojena medicina

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, characterized by inflammation, demyelination, and axonal degeneration. Laborato-

»

ry medicine plays a key role in the diagnosis, monitoring, and prognosis of this disease. The most established biomarkers are oligoclonal bands (OCB) and kappa free light chains (KFLC), both with high diagnostic sensitivity and specificity, and recognized as equivalent evidence of intrathecal immune activity in the latest McDonald criteria. In addition, neurofilament light chains (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) are gaining importance as potential biomarkers for monitoring neurodegeneration and predicting disease progression. This paper discusses currently established laboratory biomarkers of MS, their clinical utility, and perspectives for the future development of personalized medicine.

Keywords: multiple sclerosis, biomarkers, personalized medicine

UVOD

Multipla skleroza je kronična vnetna in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja. V zgodnji fazi bolezni prevladuje vnetje z demielinizacijo, v napredovali pa nevrodegeneracija s propadom aksonov, kar je klinično povezano s številnimi simptomi – od motenj vida, ravnotežja in gibanja do kognitivnih sprememb in utrujenosti – in vodi v postopno napredovanje invalidnosti. Bolezen se najpogosteje začne med 20. in 40. letom, pogosteje pri ženskah, ter ostaja eden od vodilnih vzrokov nevrolške invalidnosti v mlajši odrasli populaciji. Prevalenca in zaznana pojavnost se povečujeta, najverjetneje zaradi boljše dostopnosti in občutljivosti diagnostike (1, 2).

Diagnoza klasične (recidivno-remitentne) oblike MS je ob značilni klinični sliki in slikovni diagnostiki z magnetno resonanco (MR) pogosto razmeroma enostavna. V nevrolški praksi se uporablja nabor diagnostičnih meril, imenovan McDonaalldovi kriteriji, ki temeljijo na dokazu razvoja bolezni v prostoru (različni deli osrednjega živčevja) in času. Kriteriji združujejo klinične podatke, slikovno diagnostiko in analizo cerebrospinalne tekočine (likvorja), ki lahko potrdi prisotnost intratekalnega vnetja (1, 2). Tako ima laboratorijska medicina pri diagnostiki, spremljanju in prognozi MS ključno vlogo. V prispevku obravnavamo trenutno uveljavljene laboratorijske biološke označevalce MS, njihovo klinično uporabnost ter perspektive za prihodnji razvoj posamezniku prilagojene medicine. V Tabe-

li 1 je zbran pregled klinično uveljavljenih bioloških označevalcev, pa tudi kandidatnih bioloških označevalcev, ki so možne diagnostične in prognostične tarče.

BIOLOŠKI OZNAČEVALCI V LABORATORIJSKI DIAGNOSTIKI MS

Najstarejša in najbolj uveljavljena preiskava so oligoklonalni trakovi (OT), to je prisotnost imunoglobulinskih trakov v likvorju, ki jih ni v serumu istega bolnika. OT predstavlja nespecifičen dokaz, da vnetni proces znotraj osrednjega živčevja vključuje trajno aktivacijo limfocitov B in tvorbo protiteles. Analiza temelji na izoelektričnem fokusiranju in imunskem prenosu ter je vključena v McDonaalldove diagnostične kriterije. Slabost metode je, da je tehnično zahtevna in podvržena subjektivni interpretaciji. OT imajo visoko diagnostično občutljivost (90–99 %) in specifičnost (94 %), ki pa se zmanjša (61 %) v primerjavi z drugimi vnetnimi boleznimi. Negativni OT so pogosto povezani z ugodnejšo prognozo MS (3–7).

Kvantitativni pristop k oceni intratekalne sinteze predstavlja Reiberjev diagram, ki temelji na hkratnem določanju IgG, IgA in IgM ter omogoča razlikovanje med povečano prepustnostjo krvno-možganske bariere in dejansko intratekalno sintezo. V primerjavi z OT je manj občutljiv za diagnostiko MS in zato ni vključen v McDonaalldove kriterije (8).

V zadnjih letih so se kot oligoklonalnim trakovom enakovredno zanesljiv označevalec uveljavile proste lahke verige kapa (PLVK). Nastajajo ob aktivni produkciji protiteles in se v primeru trajnega vnetja v osrednjem živčevju kopičijo v likvorju, kar lahko izmerimo s preprostimi imunokemijskimi metodami (nefelometrija, turbidimetrija). Indeks PLVK ima primerljivo občutljivost in specifičnost kot analiza OT (občutljivost 72–100 %, specifičnost 75–89 %; odvisno od uporabljenega algoritma), vendar je metoda enostavnejša in predvsem kvantitativna. V klinični diagnostiki se PLVK zato vse pogosteje uporabljajo kot dopolnilo OT. Po najnovejših McDonaalldovih kriterijih (2024) sta OT in PLVK enakovredna dokaza intratekalne imunske aktivnosti (4–9).



Poleg imunoloških so v ospredje prišli označevalci, ki neposredno odražajo poškodbo živčnih struktur. Najpomembnejše med njimi so lahke verige nevrofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL), strukturne beljakovine aksonskega citoskeleta. Ob poškodbi aksona se sprostijo v zunajcelični prostor, od koder preidejo v cerebrospinalno tekočino ter nato tudi v kri. Z razvojem ultrasenzitivnih metod (npr. angl. *single molecule array*, SiMoA) je danes mogoče natančno določiti NfL tudi v serumu. Višje koncentracije NfL korelirajo z večjim številom vnetnih lezij na MR in s stopnjo klinične prizadetosti, kar pomeni, da gre za označevalce, ki bi lahko omogočali spremljanje aktivnosti bolezni in učinkovitosti zdravljenja (6, 7, 9–12).

Drug pomemben označevalcec je glialni fibrilarni kisli protein (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP), ki je sestavni del citoskeleta astrocitov. Njegova koncentracija je pri bolnikih z MS povišana, še posebej pri progresivnih oblikah bolezni. GFAP dopolnjuje informacije, ki jih dajejo NfL, saj označuje astroglialno komponento bolezni, zato bi lahko bilo kombinirano določanje teh dveh označevalcev uporabno pri napovedovanju napredovanja bolezni (13, 14).

K skupini dodatnih označevalcev sodijo še hitinaza CHI3L1, ki je verjetno povezan s preходом bolezni v progresivno fazo, in interleukin-6 (IL-6), citokin, ki se v višjih koncentracijah pojavlja v likvorju bolnikov s progresivno obliko bolezni. Čeprav niso del rutinske diagnostike, pomenijo pomemben raziskovalni prispevek k razumevanju patogeneze in poteka MS (15, 16).

TEHNOLOŠKI RAZVOJ V LABORATORIJSKI DIAGNOSTIKI

Napredek laboratorijske medicine pri MS ni omejen zgolj na nove označevalce, temveč tudi na tehnološki razvoj analitskih metod. Tradicionalne tehnike, kot sta encimska imunoabsorpcijska preiskava (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) in imunski prenos, so omogočile

določanje imunskih in strukturnih beljakovin, vendar imajo omejeno občutljivost. Elektrokemiluminiscenčne metode so izboljšale zanesljivost kvantifikacije, a so pri nizkih koncentracijah označevalcev še vedno nezadostne. Revolucionaren preboj predstavlja tehnologija SiMoA, ki omogoča merjenje NfL v krvi na ravni posameznih molekul in je dovolj občutljiva, da zazna tudi spremembe pri zdravih osebah (10, 12).

Poleg klasičnih laboratorijskih metod se razvijajo biosenzorji in t. i. obposteljni testi (angl. *point-of-care testing*, POCT), ki omogočajo hitre in dostopne meritve neposredno ob bolniku. Biosenzorji za označevalce MS predstavljajo obetaven korak v smeri personalizirane medicine, saj lahko bistveno skrajšajo čas med odvzemom vzorca in dobljenim rezultatom, hkrati pa zmanjšajo potrebo po centraliziranih laboratorijih (17).

NOVI PRISTOPI IN PRIHODNOST

Ker je MS zelo raznolika bolezen, je cilj sodobnih raziskav razviti celostne pristope, ki temeljijo na integraciji več ravni podatkov. Proteomske analize perifernih mononuklearnih celic so odkrile skupne imunske poti pri MS in drugih avtoimunskih boleznih, pri čemer se kot označevalce za MS kaže cistatin B (18). Multi-omske raziskave, ki združujejo genomiko, proteomiko, metabolomiko in druge pristope, odkrivajo nove terapevtske tarče, kot so transkripcijski faktor STAT3, dejavniki tumorske nekroze in CD58 (19, 20).

Raziskujejo se tudi novi označevalci, ki bi lahko omogočili zgodnejšo napoved bolezni. Posebej obetavna so protitelesa proti virusu Epstein-Barr (EBV), natančneje proti segmentu proteina EBNA-1, ki so zaznavna že leta pred diagnozo MS. Povišani titri so povezani z večjim tveganjem za razvoj MS (21).

Med možnimi tarčami so še receptorji P2X7, ki sodelujejo pri posredovanju vnetja v osrednjem živčevju in bi lahko postali tako diagnostični označevalce kot terapevtska tarča (Tabela 1) (22).

»

Tabela 1: Biološki označevalci pri multipli sklerozi.
Table 1: Biomarkers in multiple sclerosis.

Skupina	Označevalec	Vzorec	Uporabnost	Reference
Diagnostični standard	Oligoklonalni trakovi (OT)	Likvor	Zlati standard za dokaz intratekalne sinteze Ig; del McDonaldovih kriterijev	3
Dopolnilni označevalci za prognozo in spremljanje	Proste lahke verige kapa (PLVK)	Likvor	Enostavnejša in kvantitativna alternativa OT; del McDonaldovih kriterijev (2024)	4–9
	Lahke verige nevofilamentov (NfL)	Likvor/serum	Napoved napredovanja (progresivne) MS in spremljanje učinkovitosti terapij	10–12
Kandidatni diagnostični in/ali prognostični označevalci	Gliolni fibrilarni kisli protein (GFAP)	Likvor/serum	Kot pri NfL	13, 14
	Hitinaza CHI3L1	Likvor	Povezan s prehodom v progresivno MS	15
	Interlevkin-6 (IL-6)	Likvor	Povišan pri progresivni MS	16
	EBV-specifična protitelesa	Serum	Možnost zgodnje napovedi MS	21
	Receptorji P2X7	Likvor/tkivo	Potencialni označevalec in terapevtska tarča pri MS	22

ZAKLJUČEK

Prispevek laboratorijske medicine k obravnavi MS je večplasten. Zgodovinsko so laboratorijski označevalci predvsem potrjevali imunsko aktivnost v osrednjem živčevju (OT), danes pa se vse bolj uveljavljajo označevalci, ki so neposredno povezani s poškodbo živčnega tkiva (NfL, GFAP). Ti obe-

tajo sledenje poteka, prepoznavanje napredovanja bolezni in spremljanje zdravljenja (3, 8, 12). Novosti, kot so multi-omske tehnologije in biosenzorji, nakazujejo premik k personalizirani medicini, kjer bo terapija dodatno prilagojena biološkemu profilu posameznega bolnika (18, 19).

MS ostaja bolezen, kjer klinična slika in MR predstavljata temelj diagnoze in spremljanja poteka bolezni. Laborato-



rijski označevalci, kot so OT in PLVK, predvsem dopolnjujejo diagnostično oceno, medtem ko bodo NfL in GFAP omogočili dodatno prognostično napoved ter spremljanje nevrodegeneracije. Kljub temu, da za zdaj likvorska diagnostika ostaja nepogrešljiva, odpirajo nove tehnologije za določanje označevalcev v serumu možnost manj invazivnega spremljanja bolezni. Če bodo prihodnje metode omogočile zanesljive, enostavne in dostopne krvne teste, bo laboratorijska medicina pomembno prispevala k individualiziranemu pristopu ter optimizaciji izbire in vrednotenja učinkovitosti imunomodulatornih terapij (4, 11, 15).

LITERATURA

- Yang J, Hamade M, Wu Q, Wang Q, Axtell R, Giri S, et al. Current and Future Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 May 24;23(11):5877.
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752–759.
- Maglio G, D'Agostino M, Caronte FP, Pezone L, Casamassimi A, Rienzo M, et al. Multiple Sclerosis: From the Application of Oligoclonal Bands to Novel Potential Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2024 May 15;25(10):5412.
- Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct;24(10):850–65.
- Deisenhammer F, Hegen H, Arrambide G, Banwell BL, Coetzee T, Gnanapavan S, et al. Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis. *eBioMedicine*. 2025 Sep; 105905.
- Rot U, Emeršič A. Biološki označevalci v likvorju pri multipli sklerozi – korak k bolniku prilagojeni medicini? = Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis – a step towards personalized medicine? *Medicinski razgledi*. 2023;23–28.
- Rot, U, Emeršič, A. Contemporary cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. *DEMARIN, Mind, brain and education*. Cham: Springer, cop. 2023.
- Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):169–181.
- Konen FF, Körner GM, Hümmert MW, Gehring PS, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, et al. Kappa free light chain concentration in serum is reduced after CD20-depletion with ocrelizumab. *Neurol Res Pract*. 2025 Aug 22;7(1):58.
- Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018 Oct;14(10):577–589.
- Ali HS, Nasef AM, ElNabil LM, Fouad MM, Khater SS. The relation between serum neurofilament light chain levels and disease severity in multiple sclerosis: insights from an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2025 Jul 24;61(1):77.
- Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug;90(8):870–881.
- Lin X, Tong J, Wu W, Pan X. Clinical applications and diagnostic research of GFAP and NfL in MS and NMOSD: a meta-analysis. *BMC Immunol*. 2025 Jul 28;26(1):55.
- Shin W, Lee E, Seo D, Choi BJ, Jang I, Kim JH, et al. Distinct prognostic implications of blood neuronal and astroglial biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorders versus multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2025 Apr 2;15(1):11326.
- Erngren I, Lundblad K, Pavlovic I, Al-Grety A, Larsson A, Kultima K, et al. Biomarkers of progressive multiple sclerosis decrease following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Neuroinflammation*. 2025 Jul 17;22(1):186.
- Itorralba J, Brand-Arzamendi K, Saab G, Muccilli A, Schneider R. Intrathecal interleukin-6 levels are associated with progressive disease and clinical severity in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2025 Apr 2;25(1):136.
- Can Demirdöğen B. A literature review of biosensors for multiple sclerosis: Towards personalized medicine and point-of-care testing. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102675.
- Cano-Cano F, Lara-Barea A, Cruz-Gómez AJ, Martín-Loro F, Gómez-Jaramillo L, González-Montelongo MC, et al. Exploring proteomic immunoprofiles: common neurological and immunological pathways in multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus. *Mol Med*. 2025 Feb 3;31(1):36.
- Yang W, Liu C, Li Z, Cui M. Multi-omic biomarkers associated with multiple sclerosis: from Mendelian randomization to drug prediction. *Sci Rep*. 2025 Mar 19;15(1):9421.
- Wang T, He Q, Chan KHK. A Multi-omics approach to identify and validate shared genetic architecture in rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and type 1 diabetes: integrating GWAS, GEO, MSigDB, and scRNA-seq data. *Funct Integr Genomics*. 2025;25(1):91.
- Vietzen H, Kühner LM, Berger SM, Ponleitner M, Graninger M, Pistorius C, et al. Early identification of individuals at risk for multiple sclerosis by quantification of EBNA-1381-452-specific antibody titers. *Nat Commun*. 2025 Jul 14;16(1):6416.
- Agliardi C, Guerini FR, Clerici M. P2X7 receptors and multiple sclerosis: A potential biomarker and therapeutic target?. *Neural Regen Res*. 2026 Jan;21(1):318–319.