

BACHELOROPPGAVE

BACHELOROPPGAVENS TITTEL Biomarkører ved multippel sklerose (MS)	DATO 26.05.2023
	ANTALL SIDER / BILAG 54/4
FORFATTERE Fredrikke Juvodden og Kristine Einås	INTERN VEILEDER Tone Berge

UTFØRT I SAMARBEID MED MS forskningsgruppen, Oslo universitetssykehus, Forskningsenhet for nevrofag	EKSTERN VEILEDER Synne Brune-Ingebretsen
---	---

<p>SAMMENDRAG</p> <p>Bachelorprosjektet vårt er delt opp i et litteraturstudie og en praktisk del. I litteraturstudiet undersøkte vi artikler som omhandlet biomarkørene OPN, CXCL13, IL-17, IFNγ, GFAP, CHI3L1 og BAFF. Biomarkørene var målt i enten serum, plasma eller spinalvæske og analysert opp mot sykdomsaktivitet, prognose eller behandlingsrespons hos MS pasienter. 934 artikler ble funnet gjennom en søkeprosess i PubMed 18 januar 2023. Til slutt gjenstod det 44 artikler som skulle analyseres. Dataene fra artiklene vi leste tydet på at for sykdomsaktivitet og prognose kunne OPN, GFAP og CHI3L1 egne seg som mulige biomarkører. OPN, IL-17 og IFNγ viste seg som potensielle biomarkører for behandlingsrespons.</p> <p>Den praktiske delen av prosjektet baserte seg på biobanking av blodprøver og spinalvæske hos Forskningsenhet for nevrofag, ved Oslo universitetssykehus. De biologiske prøvene skulle lagres for fremtidig forskning. Det ble utført biobanking til Nevrovitenskapelig register og forskningsbiobank, samt for en prosjektspesifikk biobank kalt Multiple MS. Det ble kun bearbeidet prøver fra fem pasienter, på grunn av problemer i logistikk ved inklusjon av pasienter ved sykehuset. Prøvene ble opparbeidet etter prosedyre og satt i fryser ved -80°C og registrert i biobank.</p>
--

3 STIKKORD Multippel sklerose
Biomarkører
Biobank

Forord

Bachelorprosjektet vårt, biomarkører ved multippel sklerose (MS), ble utført fra januar 2023 til mai 2023. Prosjektet ble gjennomført i samarbeid med MS forskningsgruppen ved Forskningsenhet for nevrofag på OUS.

Vi ønsker å takke vår eksterne veileder, lege og PhD Synne Brune-Ingebretsen. Med hennes hjelp, har vi fått muligheten til å forstå sykdommen på et bredere og mer detaljert nivå. I tillegg bidro S. Brune-Ingebretsen til utarbeiding av rapporten. Hennes kunnskap og engasjement har vært til stor hjelp for oss.

Vi vil takke vår interne veileder og professor Tone Berge for hyppig og direkte veiledning ved rapportskrivning og gjennom hele vårt bachelorprosjekt. T. Berge har i tillegg gitt oss tilgang på flere artikler, doktorgrader, samt litteraturbøker som har kommet oss til gode. Hennes engasjement har også gitt oss muligheten til å utføre praktisk arbeid under prosjektet.

Vi takker også PhD student Chiara Cappelletti, for hennes hjelp under det praktiske arbeidet, samt inkludering under oppholdet vårt ved OUS.

Vi ønsker også å rette en takk til MS gruppen som har tatt oss veldig godt imot. Gruppen har inkludert oss på både digitale møter, lunsjer, og presentasjoner utført ved OUS.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Liste over forkortelser og symboler	2
1. Introduksjon	4
1.1 Multippel sklerose	4
1.2 Immunologi og MS.....	5
1.3 Ulike fenotyper av MS	7
1.3.1 Klinisk isolert syndrom.....	7
1.3.2 Attakkvis MS	7
1.3.3 Progressiv MS.....	8
1.4 Symptomer.....	8
1.5 Årsak og diagnose	8
1.6 Diagnose	8
1.7 Behandling og medisiner	9
1.7.1 Natalizumab	9
1.7.2 Fingolimod.....	10
1.7.3 Interferon beta.....	10
1.7.4 Glatirameracetat	10
1.7.5 Teriflunomid	10
1.7.6 Dimetylfumarat	11
1.7.7 Rituximab.....	11
1.7.8 Silymarin.....	11
1.7.9 Hydroxyklorokin.....	11
1.7.10 Stamcelletransplantasjon.....	11
1.8 Kliniske mål.....	12
1.9 Biomarkører.....	12
1.9.1 Osteopontin.....	13
1.9.2 Kjemokin ligand 13	14
1.9.3 Interleukin 17.....	14
1.9.4 Interferon gamma	15
1.9.5 Gliaspesifikt proteinstruktur	15
1.9.6 Chitinase-3-lignende protein 1	15
1.9.7 B-celle aktiverende faktor	16
1.10 Biobank.....	16
1.11 Fullblod, plasma, serum og CSF	17
1.12 Nevrologisk register og forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus	17
1.13 Multiple MS biobanken	18
1.14 Problemstilling/Mål.....	18
2. Materialer og metode	19
2.1 Søkestrategi.....	19
2.1.1 Kriterier for inklusjon i litteraturstudien	19
2.1.2 Dataekstraksjon.....	20
2.2 Biobanking av CSF, serum, plasma og etyldiamintetraeddiksyre (EDTA) blod	20
2.2.1 Utstyr	20
2.2.2 Prosedyre.....	21
2.3 Biobanking av plasma, serum og DNA for MultipleMS	21
2.3.1 Utstyr	21
2.3.2 Prosedyre	22

3. Resultater	23
3.1 Søkeprosess.....	23
3.2 Biomarkører	25
3.3 Biobanking	34
4. Oppsummering og diskusjon	35
4.1 Søkeprosessen	35
4.2 Hvilke utfallsmål kan biomarkørene eventuelt benyttes for?.....	35
4.2.1 OPN – en god biomarkør for både sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons	35
4.2.2 CXCL13 – en god biomarkør for sykdomsaktivitet.....	36
4.2.3 IL-17 – en god behandlingsresponsbiomarkør for natalizumab, SM og IFN β	36
4.2.4 IFN γ - en god behandlingsresponsbiomarkør til glatirameracetat, SM og IFN β	37
4.2.5 GFAP – spennende biomarkør for sykdomsaktivitet og prognose	38
4.2.6 CHI3L1 – en biomarkør for inflammasjon og sykdomsaktivitet	40
4.2.7 BAFF – en mulig biomarkør for sykdomsaktivitet	41
4.3 Biobanking	41
Konklusjon.....	42
Referanser.....	43
Vedlegg	54
A. Samtykkeskjema for NVBR ved OUS.....	54
B. Samtykkeskjema for MultipleMS ved OUS.....	58
C. Prosedyre for lagring av prøver til NVBR	62
D. Prosedyre for lagring av prøver til MultipleMS biobanken.....	66

Sammendrag

Multipel sklerose er en kronisk og autoimmun sykdom i sentralnervesystemet som kan føre til ødeleggelse av nerveceller, samt deres signaler ut til kroppen. Biomarkører er indikatorer på ulike tilstander i kroppen, og ved multipel sklerose kan de for eksempel bidra til å identifisere sykdommens alvorlighetsgrad.

Dette prosjektet hadde to deler, et litteraturstudie og en praktisk del, og omhandlet biomarkører ved multipel sklerose. I litteraturstudiet undersøkte vi artikler som omhandlet biomarkørene OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1 og BAFF som var analysert opp mot sykdomsaktivitet, prognose eller behandlingsrespons hos MS pasienter. Artikler som omhandlet de tre utfallsmålene, samt biomarkørene målt i enten serum, plasma eller i CSF ble funnet gjennom en søkeprosess i PubMed. Søket ble gjort for artikler publisert i tidsintervallet januar 2020 til og med 18. januar 2023. Det ble funnet 934 artikler, og etter eksklusjon av artikler som ikke var relevante gjenstod det 44 artikler. Dataene fra artiklene vi leste tydet på at for sykdomsaktivitet og prognose kunne OPN, GFAP og CHI3L1 egne seg som mulige biomarkører for disse utfallsmålene. OPN, IL-17 og IFN γ viste seg som potensielle biomarkører for behandlingsrespons.

Den praktiske delen av prosjektet baserte seg på biobanking av blodprøver og spinalvæske hos Forskningsenhet for nevrofag, ved Oslo universitetssykehus. De biologiske prøvene skulle lagres for fremtidig forskning, for eksempel for undersøkelser av biomarkører. Det ble utført biobanking til Nevrovitenskapelig register og forskningsbiobank, som inkluderer prøver fra ulike pasientgrupper som har vært til utredning ved nevrologisk avdeling. Det ble også utført biobanking for en prosjektspesifikk biobank kalt Multiple MS, hvor prøvene skal inngå i et stort pågående EU forskningsprosjekt. Det ble kun bearbeidet prøver fra fem pasienter, på grunn av problemer i logistikk ved inklusjon av pasienter ved sykehuset. Prøvene ble opparbeidet etter prosedyre og satt i fryser ved -80°C og registrert i biobank.

Liste over forkortelser og symboler

APC – Antigenpresenterende celler
ARRMS – Aggressiv RRMS
BAFF – B-celle aktiverende faktor
BRRMS – Benign RRMS
BHB – Blod hjernebarriere
CHI3L1 – Chitinase-3-lignende protein 1
CIS – Klinisk isolert syndrom
CSF – Cerebrospinalvæske
CXCL13 – Kjemokin ligand 13
DMF - Dimetylfumarat
DMT – Sykdomsmodifiserende behandling
EDSS - Expanded Disability Status Scale
EDTA – Etylendiamintetraeddiksyre
GA - Glatirameracetat
GFAP – Gliaspesifikt strukturprotein
HCQ - Hydroxyklorokin
IL-17 – Interleukin 17
IFN β - Interferon beta
IFN γ - Interferon gamma
MR - Magnetresonans
MS – Multippel sklerose
NK-celler – Naturlige drepeceller
NKT-celler – Naturlige T drepe celler
NVBR - Nevrovitenskapelig register og forskningsbiobank
OPN – Osteopontin
OUS – Oslo universitetssykehus
PBS – Fosfatbufret saltvann
PML – Progressiv multifocal leukoencephalopathy
PMS – Progressiv MS (PPMS og SPMS)
PPMS – Primær progressiv MS
RRMS – Attakkpreget MS (relapsing-remitting MS)
SM - Silymarin

SNS – Sentralnervesystemet

SPMS – Sekundær progressiv MS

Th1 – T hjelpecelle 1

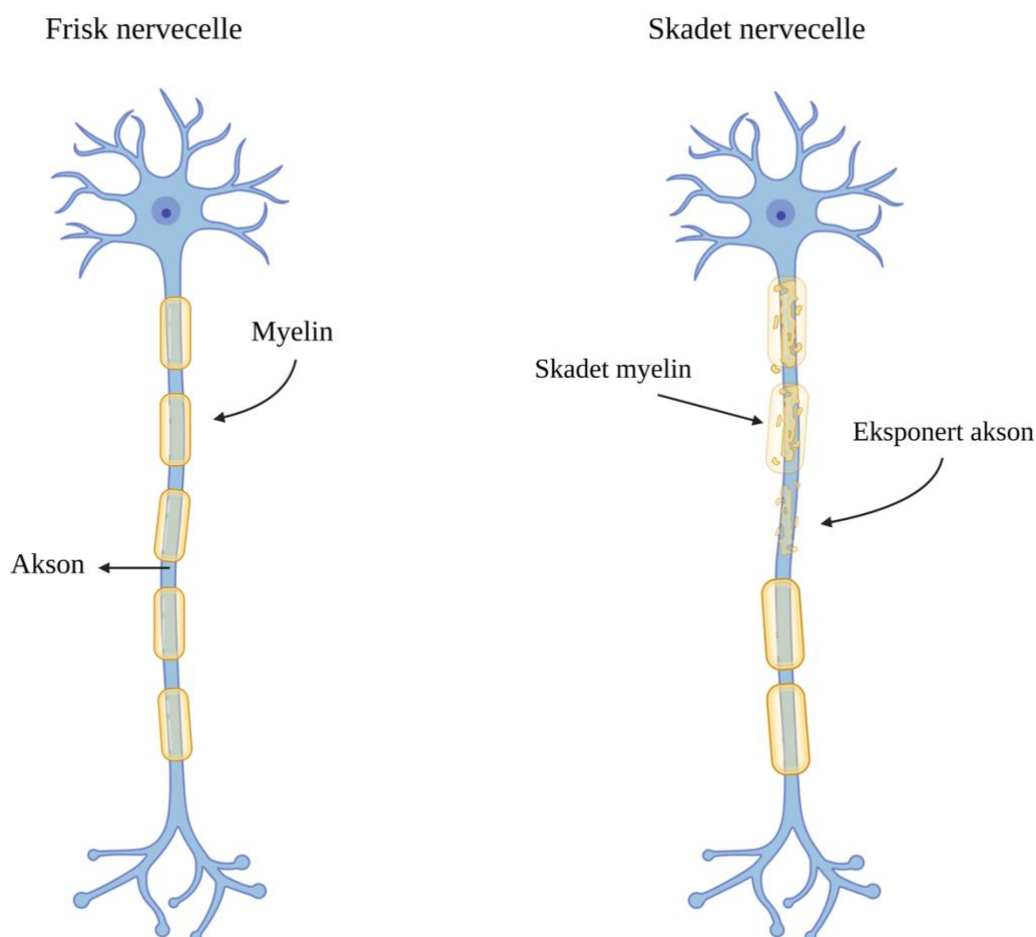
Th17 – T hjelpecelle 17

TNF – Tumornekrosefaktor

1. Introduksjon

1.1 Multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk og autoimmun sykdom i sentralnervesystemet (SNS) som fører til at fettisolasjonslaget rundt aksonet i nervecellen, kalt myelin, blir ødelagt. I tillegg er det også uttalt grad av skade på selve aksonet. Figur 1 viser en frisk nervecelle sammenlignet med en skadet nervecelle. Demyelinisering og aksonal degenerasjon fører til at nervecellens evne til å føre frem nervesignaler forringes og fører til ulike symptomer avhengig av hvor betennelsen er lokalisert i SNS (1, 2). Patologien ved MS rammer både den hvite og grå substansen i SNS og resulterer i økende grad av uførhet over tid (3).



Figur 1; Illustrasjon av ødeleggelse av myelinlaget på en nervecelle. Den ødelagte nervecellen, viser ødelagt myelin og eksponert akson som følge av myelinskaden. Laget i BioRender.

MS er vanligere hos kvinner enn hos menn (4), og har en ratio for kvinner til menn på 3:1. Sykdommen debuterer typisk hos unge voksne og er den vanligste årsaken til uførhet i denne aldersgruppen, med unntak av skader ved fysiske ulykker (2, 5). Det er over 2,8 millioner mennesker som lever med MS i verden og i 2013 var antallet personer med MS i Norge 10 628 (6, 7).

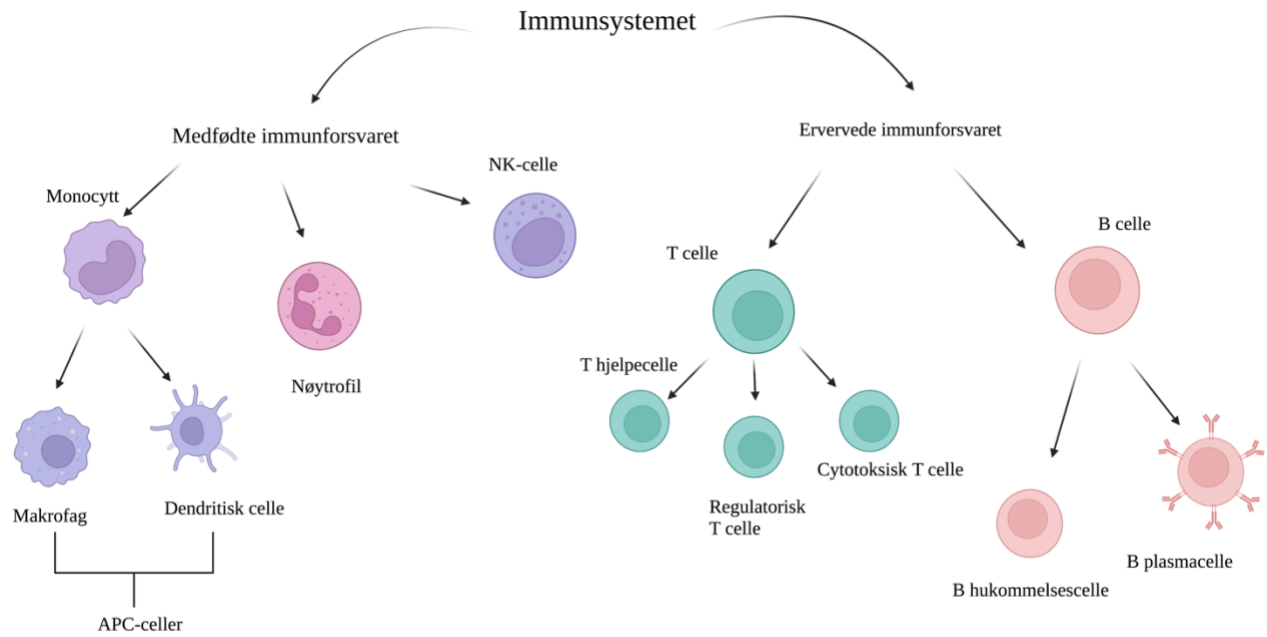
1.2 Immunologi og MS

MS er en sykdom hvor immunsystemet angriper SNS, der både deler av det medfødte og det ervervede immunsystemet er med i patogenesen av sykdommen.

Det medfødte, eller uspesifikke, immunforsvaret består blant annet av naturlige drepeceller (NK-celler) og av antigenpresenterende celler (APC) som makrofager og dendritiske celler (8, s. 31, 9). APC er et viktig bindeledd mellom det medfødte og det ervervede immunsystemet da de har evne til å presentere antigener for T celler (10).

Lymfocytter som B og T celler er en del av det ervervede og den spesifikke delen av immunsystemet. Det er forskjellige typer B-celler som illustrert i figur 2. B-celler kan bli til plasmaceller eller B hukommelsesceller. B-cellene produserer antistoffer og er ansvarlige for den ekstracellulære eller humorale immuniteten (8, s. 61-62, 11).

T-celler er ansvarlige for den cellulære immuniteten og består av flere undergrupper, som cytotoksiske T celler, T hjelpeceller og regulatoriske T celler, som er vist i figur 2. T-celler har reseptorer på overflaten som kan kjenne igjen ulike antigener som presenteres av APC. I kontakt med APC modnes og aktiveres T cellene slik at de igjen kan stimulere immunresponsen (12).



Figur 2; Oversikt over celler i det ervervede og det medfødte immunsystemet. Figur laget i BioRender

Cytokiner er små proteiner som hovedsakelig blir produsert og skilt ut fra ulike lymfocytter, som T hjelpeceller, og fungerer som et signalmolekyl mellom celler ved binding til reseptorer (8, s. 144-145). Cytokiner kan være både pro- og anti-inflammatoriske og fungerer både parakrint, endokrint og autokrint (13). Det finnes flere typer cytokiner, blant annet kjemokiner, interleukiner, interferoner og tumornekrosefaktor (TNF) familier. Kjemokiner er små signalproteiner som kan rekruttere immunceller til betennelsessteder, bidrar med cellevandring av hovedsakelig leukocytter, samt deltar aktivt i patogenesen av MS. Kjemokiner bidrar også til den indre fysiologiske likevekten, homeostase, og er også med på å regulere inflammasjon (14). Interleukiner blir produsert hovedsakelig av leukocytter. Disse fungerer på andre celler ved at de binder seg til reseptorer og gir signaler videre. Det finnes mange typer interleukiner og de har noe ulike funksjoner (13).

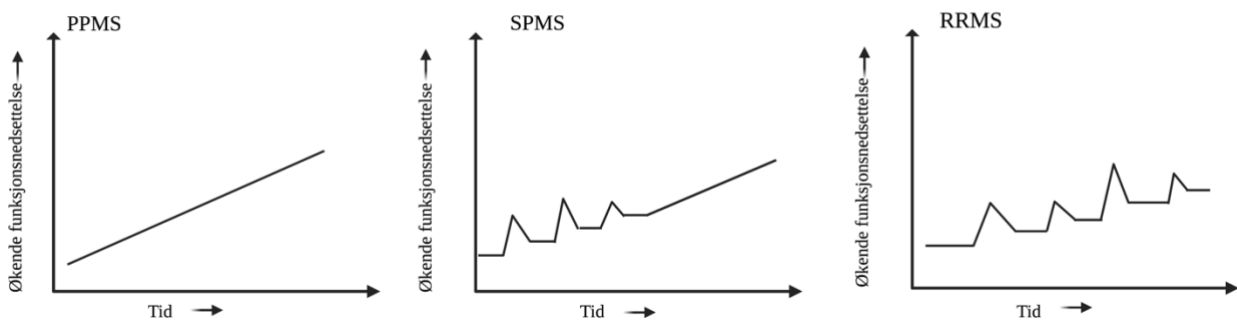
Interferoner er proteiner som har som rolle å aktivere ulike responser i det medfødte immunforsvaret. De aktiverer celler som APC, NK-celler og øker cytokin produksjon for at immunceller skal transporteres til riktig sted og stoppe infiserte celler (15). TNF-familien består av 19 forskjellige ligander og 29 relaterte reseptorer (16). De er inflammatoriske cytokiner produsert av makrofager, og har flere forskjellige funksjoner. TNF protein bidrar for eksempel til apoptose, samt med å hindre infeksjon (17).

Astrocytter er en hovedtype av gliaceller i SNS og er med på å opprettholde homeostase der. De har en strukturell rolle ved å gi støtte til blod hjernebarrieren (BHB) og til nerveceller under synapser (18, 19). BHB er en essensiell del av balansen i SNS og blir opprettholdt av blant annet astrocytter, og holder blod og cerebrospinalvæske (CSF) i SNS fra hverandre (20). Astrocytter, har forskning vist at har en rolle i utvikling av sykdommer i SNS, blant dem MS (21). Cytokiner i det ervervede og det medfødte immunforsvaret kan utløse astrocytisk aktivitet, og astrocytter er også er med på å skape lesjoner i SNS (22).

1.3 Ulike fenotyper av MS

MS deles tradisjonelt inn i MS forløperne klinisk isolert syndrom (CIS) og undergruppene attackvis MS (RRMS), primær progressiv MS (PPMS) og sekundær progressiv MS (SPMS). Sykdomsforløpet til MS undergruppene er illustrert i figur 3.

MS fenotyper



Figur 3. Oversikt MS typer, RRMS, PPMS og SPMS. Vist ved økende funksjonsnedsettelse plottet mot tid. Laget i BioRender

1.3.1 Klinisk isolert syndrom

CIS kjennetegnes av at pasienten har hatt ett typisk MS attack, men uten holdepunkter for sykdomsutvikling over tid. Pasienter med CIS og magnetresonans (MR) aktivitet i form av lesjoner har høy risiko for å utvikle MS over tid (23-25).

1.3.2 Attackvis MS

RRMS er den vanligste undergruppen av MS og karakteriseres av gjentatte kliniske angrep (26). Etter hvert angrep kan symptomene gå helt tilbake, eller vedvare slik at pasientene

utvikler økende uførhet over tid. Etter 10-15 år utvikler en del pasienter et sekundært progressivt sykdomsforløp som innebærer gradvis utvikling av uførhet over tid uavhengig av angrep, dette sykdomsforløpet kalles for SPMS (26, 27).

1.3.3 Progressiv MS

En mer sjelden variant av MS, er PPMS. Omkring 5-15 % av pasientene diagnostiseres med PPMS og dette sykdomsforløpet kjennetegnes av gradvis progredierende symptomer fra debut uten tegn til symptomfrie perioder (26, 27).

1.4 Symptomer

Hvilke symptomer en person med MS har varierer i henhold til hvor skaden er, omfanget og lokaliseringen av myelin ødeleggelsen i SNS. Typiske symptomer er tåkesyn, dobbeltsyn, balanseproblemer, gangvansker, tap av motorikk i ekstremitetene, svelgevansker, samt problemer knyttet til blære og tarmfunksjon. I tillegg til fysiske symptomer er det ikke uvanlig at det oppstår utfordringer knyttet til mental helse slik som depresjon, angst, fatigue og problemer med søvn, konsentrasjon og hukommelse (2, 28).

1.5 Årsak og diagnose

Årsaken til MS er ikke fullstendig kartlagt, men forskning har vist at et samspill mellom genetiske faktorer og faktorer i miljøet er av betydning for at enkelte individer utvikler sykdommen. Av miljøfaktorer har infeksjon med Epstein Barr virus, røyking og lave nivåer av Vitamin D blitt knyttet til utviklingen av sykdommen (2, 5).

1.6 Diagnose

MS diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske funn, MR diagnostikk og spinalvæskefunn. På MR påvises typiske hvite flekker i hjernen og eventuelt også i ryggmargen (29). I CSF påvises typiske oligoklonale bånd ved gel elektroforese. Oligoklonale bånd er antistoffer som produseres av B celler og som har krysset over BHB og således kan påvises i CSF. Disse finnes hos 95 % av alle pasienter med MS (29, 30).

1.7 Behandling og medisiner

Det finnes per i dag ingen behandling for å kurere MS, men en rekke medikamenter har blitt utviklet i løpet av de siste 20 årene. Medikamentene kan deles inn i attackbehandling, symptomlindrende behandling og forebyggende behandling (31, 32). Angrep innebærer at pasienten har symptomer fra SNS som vedvarer i mer enn 24 timer uten samtidig feber eller tegn til infeksjon, og behandles med steroider for å minke symptomene (33).

Symptomlindrende behandling er rettet mot blant annet gangvansker, spastisitet, nevrologiske smerter, fatigue, blære-tarmforstyrrelse og er aktuelt for både pasienter med RRMS og pasienter med et progressivt forløp (31, 32).

Forebyggende behandling virker hovedsakelig ved å hindre at immunceller som T og B celler trenger inn i SNS og medfører inflammasjon og skade. Forebyggende behandling hos pasienter med RRMS har vist seg å være svært effektivt for å redusere antallet angrep og sykdomsprogressjon. De forebyggende medikamentene har dessverre ikke vist seg å være særlig effektive hos pasienter med et progressivt forløp. Det er nå en rekke studier som fokuserer på nye behandlingsmuligheter for pasienter i det progressive forløpet av sykdommen (31, 34).

Forebyggende behandling deles inn i effektiv behandling og høyeffektiv behandling, og er beskrevet mer inngående i de neste avsnittene. I tillegg er medikamentene Silymarin (SM), Hydroxyklorokin (HCQ), samt behandling med stamcelletransplantasjon beskrevet nedenfor, da funn fra noen av artiklene inkluderer disse.

1.7.1 *Natalizumab*

Natalizumab er et høyeffektivt medikament for behandling av RRMS pasienter. Behandlingen reduserer antall angrep med over 50%, samt antall nye og forstørrede hjernelæsjoner på MR. Natalizumab hemmer transporten av immunceller over BHB. Medikamentet hemmer immunsystemet og kan føre til infeksjoner, samt økt risiko for progressiv multifokal leukoencephalopathy (PML). Derfor bør pasienter som blir behandlet med natalizumab bli fulgt opp (32, 35).

1.7.2 Fingolimod

Fingolimod er et høyeffektivt medikament for behandling av RRMS pasienter. Medikamentet er en sfingosin-1-fosfat hemmer som hindrer T og B celler i å forlate lymfeknutene, i tillegg til at de demper betennelsesprosessen mot myelinet. Fingolimod har dessuten flere bivirkninger, som økt risiko for hudkreft, og behandling må derfor utføres med nøye kontroll og oppfølging av pasientene (32, 35).

1.7.3 Interferon beta

Interferon beta (IFN β) er et effektivt medikament som fører til en nedsettelse av immunforsvarets angrep på SNS. Behandling med IFN β reduserer antall angrep med omtrent 30%, samt bremser forverringen av sykdommen. Bivirkninger av behandling med IFN β kan være influensalignende symptomer, depresjon, samt leverskade (32, 35).

1.7.4 Glatirameracetat

Glatirameracetat (GA) er et effektivt medikament, brukt som et alternativ til IFN β , og som har best effekt hos unge pasienter med RRMS. GA fører til at immunforsvaret heller angriper medikamentet enn myelinet rundt nervetrådene, da GA har lik oppbygning som myelinet (32, 35).

1.7.5 Teriflunomid

Teriflunomid, den aktive metabolitten av leflunomid, er et effektivt medikament som brukes for pasienter med RRMS. Medikamentet bremser sykdomsutviklingen ved å hemme nedbrytningen av myelinet. Ved behandling av teriflunomid blir antall angrep redusert med omtrent 30%. Medikamentets bivirkninger kan blant annet være leverskade, hårtap, og kvalme (32, 35).

1.7.6 Dimetylfumarat

Dimetylfumarat (DMF) er et effektivt medikament for RRMS pasienter, som demper betennelse og har en beskyttende effekt på gliaceller. DMF nedregulerer også aktiverte lymfocytter. Sjeldne bivirkninger av medikamentet er PML og relativt hyppige bivirkninger er gastrointestinale forstyrrelser som magesmerter, diare, og kvalme (32, 35).

1.7.7 Rituximab

Rituximab, er et høyeffektivt medikament, som brukes av pasienter med RRMS. Medikamentet er et monoklonalt antistoff som binder seg til B-lymfocytter som fører til fjerning av lymfocytene fra blodbanen (32, 35).

1.7.8 Silymarin

Silymarin (SM) er et urteekstrakt fra planten silybum marianum og kan brukes som et medikament mot MS. Medikamentet har både hepatobeskyttende og antioksidantegenskaper og representerer immunregulerende og antiinflammatoriske effekter. Tidligere studier har vist at behandling av SM ikke gir bivirkninger (36).

1.7.9 Hydroxyklorokin

Hydroxyklorokin (HCQ) er i utgangspunktet en behandling for malaria og COVID-19, men kan også brukes, i lavere konsentrasjoner, som et medikament mot autoimmune sykdommer som MS. Medikamentet bidrar til å redusere betennelse. HCQ har blandede og motstridende effekter på immunsystemet. Medikamentet hemmer for eksempel CD4+ T-celleaktivering og reduserer produksjonen av proinflammatoriske T hjelpecelle 17 (Th17) -relaterte cytokiner. CD4+ og Th17 er to undergrupper av T celler (37).

1.7.10 Stamcelletransplantasjon

Stamcelletransplantasjon er en potent behandlingsform som kan brukes ved aktiv MS i tidlig fase. Stamceller samles fra pasientens blod og fryses og lagres utenfor kroppen. Deretter behandles pasienten med cellegiftkur før stamcellene settes tilbake i blodet for å bygge opp et nytt immunsystem uten immuncellene som forårsaket sykdommen. Stamcelletransplantasjon

er en krevende og risikabel behandling som må utføres med nøye kontroll og overvåkning (32).

1.8 Kliniske mål

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er et scoringsverktøy som benyttes for å vurdere om en pasient utvikler økende uførhet over tid, og dette er et nyttig verktøy i forskning for å kunne påvise bedring eller forverring i forbindelse med for eksempel behandlingsstudier. På bakgrunn av en grundig nevrologisk undersøkelse får pasienten en poengsum fra og med 0 til og med 10 (38). 0 indikerer at pasienten ikke har noen funn forenlig med MS ved klinisk undersøkelse, en poengsum over 5 indikerer at pasienten er avhengig av et hjelpemiddel for å gå, og 10 indikerer at pasienten er død på grunn av MS (38).

1.9 Biomarkører

En biomarkør er en målbar indikator på biologiske forhold og tilstander i kroppen. Biomarkører kan være stoffer eller molekyler, som for eksempel enzymer, hormoner eller proteiner. Disse stoffene analyseres i kroppsvæsker eller vev, og kan forutsi blant annet funksjonshemmingsprogresjon, overvåke pågående sykdomsaktivitet og vurdere behandlingsrespons. Nivåer av biomarkører kan altså hjelpe til med å identifisere sykdom, samt dens alvorlighetsgrad (39, 40).

For at en biomarkør skal kunne være en god indikator og blant annet identifisere sykdom er det noen krav som må være oppfylt. Biomarkøren må for eksempel ha høy selektivitet til sykdommen. I tillegg bør markøren være kostnadseffektiv og pålitelig målt med presise metoder. Det viktigste kjennetegnet på en god biomarkør er dessuten at markøren samsvarer med sykdommens biologi eller patogenese. Innenfor MS kan eksempler på dette være demyelinisering, inflammatorisk aktivitet eller aksonal skade (41).

Ved MS kan biomarkører blant annet gi nyttig informasjon om sykdomsaktivitet, behandlingsrespons og prognose. Biomarkører som reflekterer sykdomsaktivitet kan for eksempel benyttes for å identifisere pasienter med aktiv sykdom som har behov for mer effektiv behandling. Biomarkører som reflekterer behandlingsrespons kan benyttes til å identifisere pasienter med risiko for behandlingssvikt, veilede dosevalg, eller til å overvåke sikkerheten ved bruk av ulike medikamenter (41). Biomarkører som kan forutsi prognose er

nyttige med tanke på for eksempel valg av behandling tidlig eller underveis i sykdomsforløpet. Prognosebiomarkører kan bidra til å observere hvordan MS utvikler seg over lengre tid (42).

Biomarkører kan for eksempel påvises i kroppsvæsker, som CSF, plasma og serum. Ved MS kan patogene prosesser sees tydeligere i CSF, da væsken sirkulerer i hjernens hulrom og er i nærheten av SNS. Derfor betraktes CSF-biomarkører som en mer presis og åpenbar biomarkør, enn både plasma- og serum-biomarkører ved MS (39).

Det finnes flere biomarkører ved MS. Eksempler på mulige biomarkørkandidater ved MS er OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1, samt BAFF som alle omhandles i de påfølgende avsnittene.

1.9.1 Osteopontin

Osteopontin (OPN) er et cytokin som er produsert og skilles ut fra flere typer celler, slik som nevroner, gliaceller og immunceller, inkludert dendritiske celler, makrofager og T-lymfocytter. OPN er et multifunksjonelt cytokin og påvirker flere ulike prosesser i cellene, ved binding til reseptorer, inkludert blant annet cytokinsekresjon, apoptose, cellulær differensiering, migrasjon og adhesjon (43, 44).

Det finnes to spesifikke regioner av OPN, N-terminal og C-terminal OPN. OPN-N fremmer IL-17 sekresjon i T-celler, mens OPN-C hemmer IL-10 sekresjon i T-celler og favoriserer cellecelleadhesjon ved å interagere med CD44. CD44 er en reseptor på T-celler. Interaksjon med CD44 induserer i tillegg migrasjon av stamceller mot sår, noe som påbegynner en reparasjonsprosess. Begge regionene induserer også IFN γ sekresjon av T-celler og hemmer lymfocyttdød (44).

Hos MS-pasienter er det vist forhøyde nivåer av OPN i forhold til friske kontroller, både i CSF og perifert blod. OPN kan tjene som biomarkør til å overvåke sykdomsaktivitet og progresjon. Hos MS-pasienter er det vist at OPN nivåer økte spesielt hos de med aktiv sykdom i forhold til pasienter uten aktiv sykdom. I tillegg ble behandling med både natalizumab og GA assosiert med reduserte OPN nivåer (43, 44).

1.9.2 Kjemokin ligand 13

Kjemokin ligand 13 (CXCL13) tilhører gruppen av kjemokiner kalt CXC-kjemokiner, med følgende reseptorer; CXCR1 til og med CXCR7 (45).

Interaksjoner mellom kjemokiner og deres reseptorer fører til flere inflammatoriske responser som er involvert i patofysiologien ved MS. B-celler rekrutteres og organiseres i lymfatiske vev i SNS når CXCL13 interagerer med sin reseptor, CXCR5 (45).

I både SNS-lesjoner, perifert blod og CSF, har det tidligere blitt funnet høye verdier av CXCL13. I tillegg har behandlinger og terapier bidratt med en reduksjon i disse konsentrasjonene. Reduksjonen av CXCL13 har vist å forbedre sykdomsforløpet. Derfor betraktes kjemokiner, og CXCL13, som biomarkører for sykdomsaktivitet hos MS pasienter (45).

1.9.3 Interleukin 17

Interleukin 17 (IL-17) er en cytokin-familie bestående av seks cytokiner fra IL-17A til og med IL-17F. IL-17A og IL-17F produseres av immunceller, hovedsakelig Th17 celler, mens IL-17B-D produseres av for det meste epitelceller (46, 47).

Familien er hovedsakelig involvert i forsvarsmekanismer mot bakterier, sopp og infeksjon, samt i utviklingen av psoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt. IL-17 induserer cytokiner og kjemokiner, samt antimikrobielle proteiner, rekrutterer nøytrofiler, og modifierer T-hjelpercelledifferensiering (46, 47).

Hos pasienter med progressiv MS (PMS) er det tidligere vist økt IL-17 ekspresjon (39). Hos pasienter med MS viste tidligere resultater økt uttrykk for IL-17 i hjernen ved obduksjon, og rikelig med IL-17 uttrykkende celler i aktive SNS lesjoner (46).

1.9.4 Interferon gamma

Interferon gamma (IFN γ), også kalt makrofagaktiverende faktor, er et proinflammatorisk cytokin (48). IFN γ blir produsert av hovedsakelig T hjelpecelle 1 (Th1), NK-celler, men også B-celler, **NKT**-celler og APC (48).

Hovedfunksjonen til IFN γ er å aktivere makrofager og monocytter (49). Eksempelvis produserer Th1 celler cytokiner som aktiverer og stimulerer blant annet makrofager (50, s. 870). IFN γ tiltrekker også leukocytter, dirigerer vekst, modning og differensiering av flere celletyper (48, 50, s. 846). I tillegg øker IFN γ aktiviteten i NK-celler og regulerer B-cellefunksjoner (48).

IFN γ er involvert i autoimmun patologi av sykdommer, som MS (48). Det er tidligere vist at biomarkøren har en inflammatorisk og forverrende virkning ved MS (51).

1.9.5 Gliaspesifikt proteinstruktur

Gliaspesifikt proteinstruktur (GFAP) er et intermediært filament protein som utgjør en viktig del av cytoskjelettet i modne astrocytter (18).

GFAP er forhøyet i blod og CSF hos MS pasienter sammenliknet med friske kontroller, men dette gjelder også ved flere andre nevrologiske sykdommer. Ved sykdom eller skade i SNS vil det intermediære filament systemet og astrocyttene produsere GFAP for å balansere homeostase i cellen (18, 19). På grunn av økte nivåer av GFAP i CSF og serum har GFAP vist seg som en interessant biomarkør for sykdomsprogresjon og alvorlighetsgrad, og er en potensiell markør for å si noe om behandlingseffekt ved MS (52). Økte nivåer av GFAP er også knyttet til økt inflammasjon i SNS (53).

1.9.6 Chitinase-3-lignende protein 1

Chitinase-3-lignende protein 1 (CHI3L1) er et glykoprotein i glykosid hydrolase familien 18 (54). Et glykoprotein er et proteiner som er bundet til karbohydrat komponenter (55, s. 458-459). CHI3L1 er blant annet knyttet til økt inflammasjon og skade på SNS. Det blir

hovedsakelig produsert av makrofager og astrocytter, men også av andre celler (54). CHI3L1 har en funksjon i skade og reparasjon i vev, inflammasjon og betennelse (54).

Hos pasienter med MS har det blitt funnet en sterk korrelasjon mellom nivåer av CHI3L1 i CSF og sykdomsprogresjon. Videre har nivåer av CHI3L1 vist seg å være en mulig biomarkør for å kunne differensiere mellom MS sykdomsløpene RRMS og PPMS (56), da pasienter med PMS har høyere nivåer av CHI3L1 enn pasienter med RRMS (57).

1.9.7 B-celle aktiverende faktor

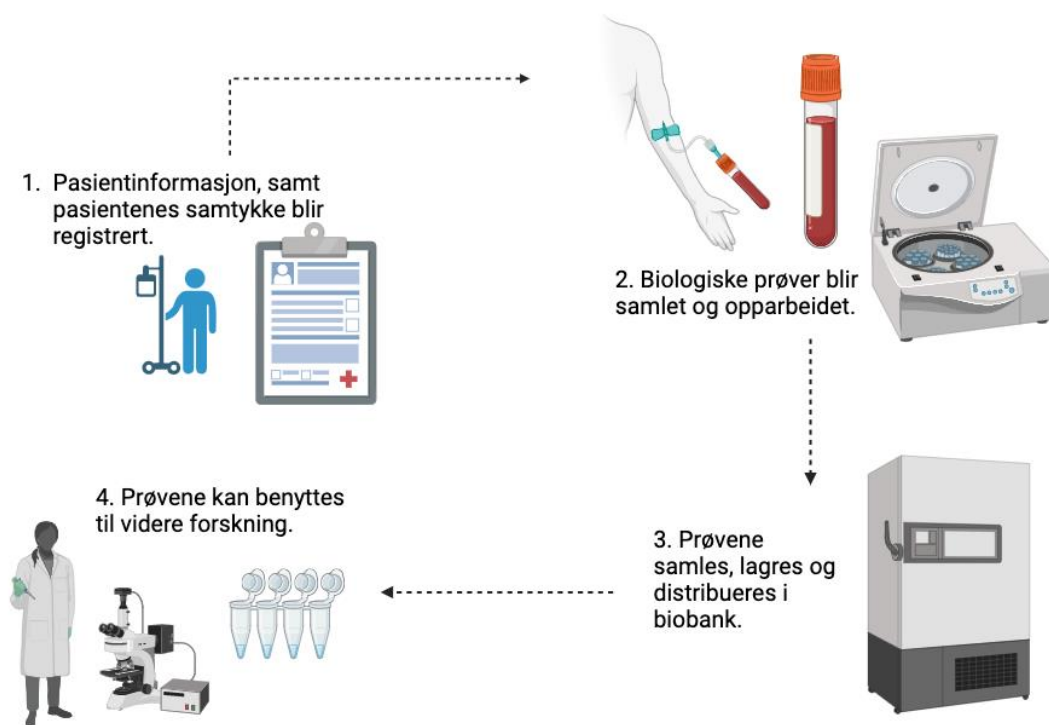
B-celle aktiverende faktor (BAFF) er et cytokin som tilhører TNF familien. Biomarkøren blir hovedsakelig produsert av APC (58, 59), samt astrocytter (60, 61). BAFF blir også produsert av flere forskjellige celler.

BAFF bidrar til aktivering og modning av B-celler. Ved B-celle produksjon kan det ved unormalt høye nivåer av BAFF, resultere i dannelse av autoreaktive B-celler. Disse cellene bidrar til hyppig celledeling og forstyrrer den normale immuntoleransen. De kan blant annet bidra til å utløse forskjellige autoimmune forstyrrelser, og det har blitt vist at hos pasienter med autoimmune sykdommer at det er økte nivåer av BAFF i serumprøver (62).

CD20 er en transmembran reseptor på B-celler. Behandling med anti-CD20 har blitt vist til å redusere nye kliniske angrep hos pasienter med MS (63).

1.10 Biobank

En biobank kan defineres enklest som et samlested for biologiske prøver. Prøvene kan eksempelvis være av typen blod, vev, benmarg, CSF eller urin. De biologiske prøvene blir tatt, behandlet/opparbeidet, lagret og distribuert i biobanker til eventuelt videre forskning. I tillegg blir tilhørende pasientinformasjon registrert, sammen med pasientenes samtykke (41). Figur 4 viser prosessen ved biobanking.



Figur 4; Oppsett for biobankingprosessen fra start (trinn 1) til slutt (trinn 4). Figuren er laget i BioRender.

1.11 Fullblod, plasma, serum og CSF

Fullblod, blodet slik det fremstår i kroppen, består av suspenderte celler som hvite og røde blodceller, blodplater og plasma. Når pasienter tappes for blod og blodet befinner seg utenfor kroppen, koagulerer blodet. Væsken som da er igjen som supernatant etter sentrifugering og som ikke inneholder celler, kalles for serum. Dersom det tilsettes et antikoagulant, slik at blodet ikke koagulerer, og prøven sentrifugeres får man plasma som supernatant (50, s. 845).

CSF er en klar væske som vanligvis inneholder få celler, og finnes i hjerneventrikler, samt kraniale og spinale subaraknoidalrom. Væsken har flere funksjoner i kroppen, hvorav hydromekansk beskyttelse av SNS er en av de viktigste. I tillegg spiller CSF en viktig rolle i hjernens utvikling og regulering av nevronal funksjon (64).

1.12 Nevrologisk register og forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus

Nevrovitenskapelig register og forskningsbiobank (NVBR) er en biobank etablert ved Oslo universitetssykehus (OUS). Her blir biologiske prøver og kliniske data fra pasienter med flere forskjellige nevrologiske lidelser lagret. Pasienter som er under utredning eller til behandling

for nevrologiske sykdommer ved nevrologisk avdeling på OUS vil bli bedt om samtykke til å lagre deres prøver. Samtykkeskjema for NVBR er vist i vedlegg A. Sykehuset og forskere kan bruke disse prøvene i ulike studier med tillatelse fra NVBR.

Lagring av prøver og klinisk informasjon i biobank muliggjør forskning på en rekke ulike sykdommer. Forskning kan forbedre kunnskap om sykdommer som bidrar til mer presise diagnoser, bedre pasientbehandling, og oppfølging, og generelt bidra til økt forståelse av mange nevrologiske sykdommer (65).

1.13 Multiple MS biobanken

OUS har også prosjektspesifikke biobanker. Multiple MS er en samarbeidsstudie mellom 11 europeiske land og USA, inkludert Norge, representert ved OUS. I denne studien blir over 500 MS pasienter fulgt opp over 5 år. Med pasientenes samtykke blir deres biologiske prøver lagret i biobank for Multippel MS studien. Samtykkeskjema for MultipleMS biobank er vist i vedlegg B. De biologiske prøvene blir lagret for videre forskning i dette prosjektet. Målet med studien er å kunne gi pasienter en mer persontilpasset behandling, og å øke forståelsen for hvorfor noen utvikler MS, samt å få økt kunnskap om faktorer som påvirker behandling og prognose (66).

1.14 Problemstilling/Mål

Svært få biomarkører blir benyttet i klinisk praksis ved nevrologiske avdelinger i dag, og det er stor forskjell på hvor mye de forskjellige biomarkørene er forsket på og undersøkt. Målet med litteraturstudien er derfor å finne informasjon om, og å sammenligne utvalgte biomarkører ved MS, for å undersøke hvilke biomarkører som er lovende for å kunne bli utviklet til en biomarkør som senere kan brukes i klinikken. Biomarkørene som er undersøkt i denne oppgaven kan klassifiseres som biomarkører for sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons. De utvalgte biomarkørene er som følger; OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1 og BAFF.

I tillegg inneholder bacheloroppgaven en mer praktisk oppgave, nemlig biobanking. Målet med biobanking er å samle både CSF-, serum- og plasmaprøver, fra pasienter inkludert i prosjekter for MS og nevroforskning, til MultipleMS og NVBR biobanken for videre forskning.

2. Materialer og metode

2.1 Søkestrategi

Artiklene til litteraturstudien har blitt hentet fra PubMed. Det ble utført 15 forskjellige søk, oppført i tabell 1. Artiklene ble hentet 18 januar 2023 og søkene ble gjort med fokus kun på søkeordene i tittel eller abstrakt, for artiklene som ble publisert i tidsintervallet fra januar 2020 til og med søksdato 18 januar 2023. Artikler ble vurdert ut ifra inklusjonskriterier og fullstendig utvalg av artikler ble bestemt i samarbeid med veiledere.

Tabell 1; Viser de 15 søkeuttrykkene brukt for litteraturstudien, utført 18. januar 2023

	Søkeord
1	multiple sclerosis and OPN
2	multiple sclerosis and Osteopontin
3	multiple sclerosis and CXCL13
4	multiple sclerosis and C – X – C Motif Chemokine Ligand 13
5	multiple sclerosis and IL-17
6	multiple sclerosis and Interleukin 17
7	multiple sclerosis and IFN gamma
8	multiple sclerosis and Interferon gamma
9	multiple sclerosis and GFAP
10	multiple sclerosis and glial fibrillary acidic protein
11	multiple sclerosis and CHI3L1
12	multiple sclerosis and Chitinase 3 Like 1
13	multiple sclerosis and BAFF
14	multiple sclerosis and B – cell activating factor

2.1.1 Kriterier for inklusjon i litteraturstudien

Inklusjonskriterier for hvilke artikler som ble inkludert var at artiklene måtte være skrevet på engelsk, ha tilgjengelig fulltekst og være fagfellevurderte originalartikler. Fokuset i litteraturstudien var artikler som omhandlet biomarkørene OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1 og BAFF sett i sammenheng med sykdomsaktivitet, prognose eller

behandlingsrespons hos MS pasienter. Artikler som hadde fokus på andre ting enn dette ble ekskludert. Prøvene som ble analysert skulle være enten i serum, plasma eller CSF.

2.1.2 Dataekstraksjon

Data som ble hentet ut fra artiklene for analyse til litteraturstudien var følgende informasjon:

- Artikkelreferanse
- Hvilke relevante biomarkører som ble analysert OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1 og BAFF
- Hvilke biologiske prøver som ble analysert, serum, plasma eller CSF
- Analysemetoder for biomarkørene
- Utfallsmål; enten sykdomsaktivitet, prognose eller behandlingsrespons.
- Antallet MS pasienter inkludert i studien samt angivelse av MS sykdom, CIS, RRMS eller PMS (SPMS og PPMS)
- Alder på pasientene ved inklusjon i studien
- Sykdomsvarighet
- Kjønn
- Hvilke medisiner pasientene ble behandlet med under studien
- Hovedkonklusjonen for de relevante biomarkørene i artiklene

2.2 Biobanking av CSF, serum, plasma og etylendiamintetraeddiksyre (EDTA) blod

Prosedyren er hentet fra vedlegg C.

2.2.1 Utstyr

- Sentrifuge (Eppendorf, Centrifuge 5810 R)
- Automatpipetter (Thermo Scientific, 100 – 1000 μ L)
- Pipettespisser
- 15 ml Falcon rør
- 0,5 ml Matrix rør med QR koder og unike ID-numre for lagring av alikvoter ved -80°C
- LabelMark utstyr for printing av etikker (Zebra, CX430t)
- Etiketter som tåler lagring ved -80°C (Brady)

2.2.2 Prosedyre

Prøver ble hentet på Ullevål sykehus; to CSF glass inneholdt omtrent 2 ml hver, et serum rør på 9 ml, og to EDTA rør inneholdt 9 ml hver. Et av EDTA rørene ble hentet til plasma og et av EDTA rørene ble hentet for lagring av helblod.

Først ble CSF prøven overført til to Eppendorfrør og sentrifugert i 10 minutter ved 2000 x g. I mellomtiden ble serum og EDTA prøvene sentrifugert ved 1500 x g i 15 min.

Alle prøvene ble sentrifugert ved romtemperatur.

Etter CSF prøven var ferdig spunnet ble supernatanten overført til et 15 ml Falcon rør.

Supernatanten ble deretter blandet og 300 µl ble alikvotert til etikettmarkerte matrix rør. Disse matrix rørene ble så fryst ved -80°C.

Etter serum og EDTA prøvene var ferdig spunnet ble 300 µl av den gule serum fasen og gult plasma fra EDTA prøven alikvotert til 10 etikettmarkerte matrix rør hver. De 20 rørene ble deretter fryst ved -80°C. Det gjenværende blodet fra EDTA prøven ble til slutt alikvotert til 10 0,5 ml matrix rør og lagret ved -80°C.

2.3 Biobanking av plasma, serum og DNA for MultipleMS

Prosedyren er hentet fra vedlegg D.

2.3.1 Utstyr

- Sentrifuge (Eppendorf, Centrifuge 5810 R)
- Automatpipetter (Thermo Scientific, 100 – 1000 µL)
- Pipettespisser
- EDTA-rør (Vacutainer® Plus plastic whole blood tube, Cat #. 367525, Becton Dickinson)
- Serum-rør (VACUETTE® TUBE 9-ml Z Serum Clot Activator, Cat#. 455009, Greiner Bio-One)
- 1,1 ml mikrorør, blå og rød (Cat#. MP52541L, Novastora)
- Mikrosentrifugerør, skrukorker, rød (Cat#. MP53102, Novastora)
- Mikrosentrifugerør, skrukorker, blå (Cat#. MP53103, Novastora)

- Fosfatbufret saltvann (PBS)

2.3.2 Prosedyre

Prøvene ble hentet på Ullevål sykehus; to serum glass på 9 ml hver, og et EDTA rør på 10 ml.

Først ble både EDTA-rør og serum-rør sentrifugert i 15 minutter ved 1500 x g. Begge prøvene ble sentrifugert ved romtemperatur. Deretter ble 0,25 ml av den gule plasma fasen alikvotert til 12 blå 1,1 ml mikrorør og 0,25 ml av den gule serum fasen til 12 rød 1,1 ml mikrorør.

Mikrorørene med både plasma og serum ble deretter lagret i fryser på -80°C.

Etter at plasma ble fjernet fra EDTA-rør, ble den samme mengden som ble fjernet tilsatt av PBS i røret, omtrent 4 ml. Løsningen ble blandet grundig og lagret i fryser ved -20°C.

3. Resultater

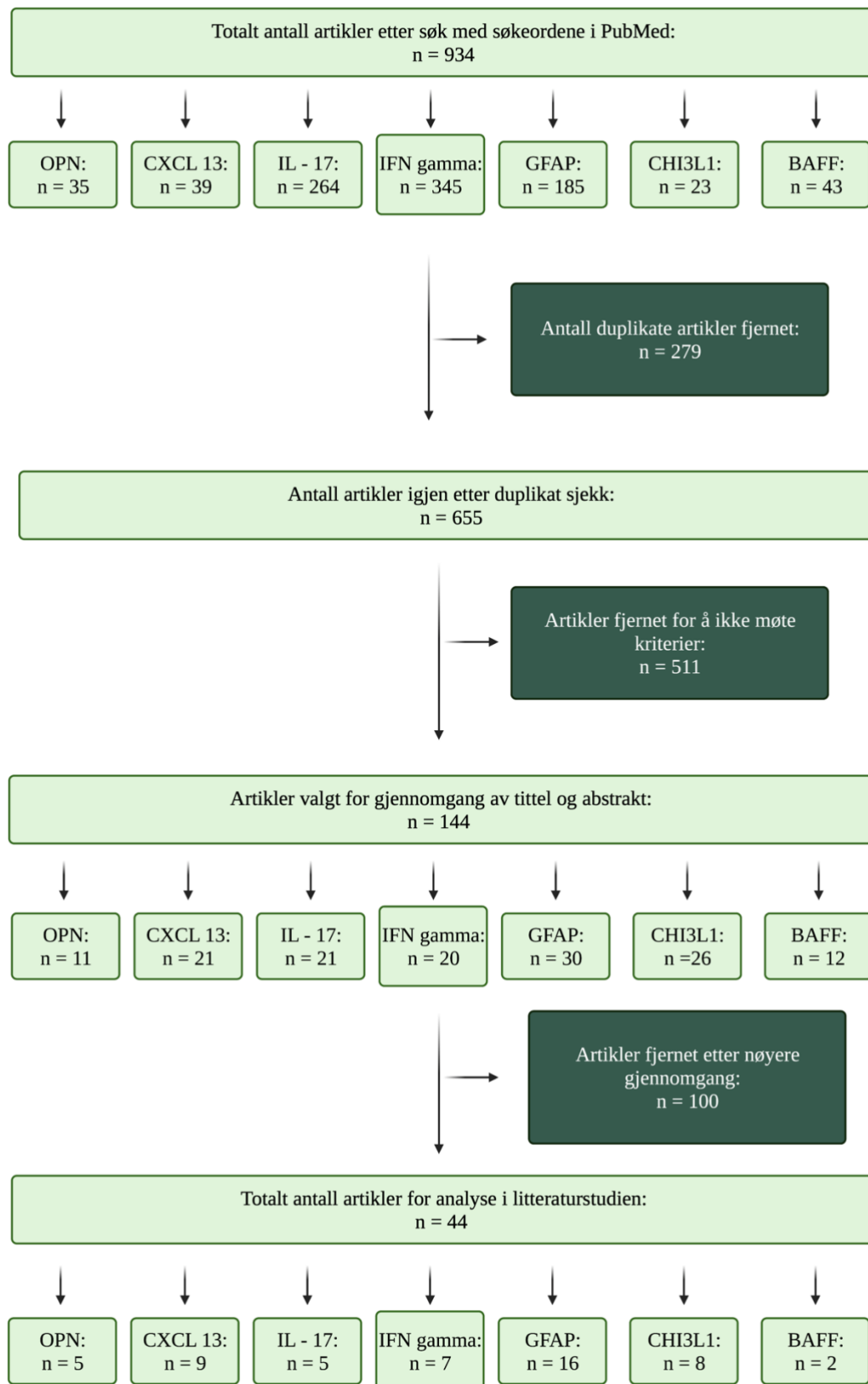
Bachelorrapporten er en litteraturstudie hvor målet er å utforske, undersøke og sammenligne ulike biomarkører ved MS. Biomarkørene som har blitt undersøkt er OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1, og BAFF. Resultatene fra bacheloroppgaven er delt i to. Først presenteres resultatene fra litteratursøkene og deretter resultatene fra den praktiske delen.

3.1 Søkeprosess

For å finne relevante artikler til litteraturgjennomgangen ble det utført PubMed søk som beskrevet i Materialer og metoder med søkeord som angitt i tabell 1. Se også figur 5 med oversikt over resultatene fra litteratursøk.

De 15 søkeuttrykkene ga 934 treff. Av de 934 treffene ble 279 artikler fjernet etter duplikatsjekk. Deretter ble 511 av artiklene fjernet fordi de ikke møtte kriteriene for inklusjon. Inklusjonskriteriene er angitt i Materialer og metode. De resterende 144 artiklene ble etter en nøye gjennomgang, i fulltekst, redusert med 100 artikler. Det gjenstod da 44 artikler som er vist i tabell 2.

Av disse 44 artiklene var det fem artikler som omhandlet OPN. Ni artikler omhandlet CXCL13. Fem omhandlet IL-17. Syv artikler omhandlet IFN γ . 16 omhandlet GFAP. Åtte artikler omhandlet CHI3L1, og to omhandlet BAFF. Noen artikler analyserte flere biomarkører samtidig.



Figur 5; Oversikt over antall artikler innenfor hver biomarkør både før og etter eksklusjon av artikler i søkeprosessen for analyse i litteraturstudien. Noen av biomarkørene er analysert i samme artikler. Figuren er laget i BioRender.

3.2 Biomarkører

Artiklene som ble lest og analysert i denne litteraturstudien, var artikler som hadde blitt publisert i tidsrommet januar 2020 og frem til 18 januar 2023. De ble lest for å undersøke og sammenlikne de tidligere nevnte biomarkørene ved MS. Artiklene, samt relevant informasjon i artiklene er vist i tabell 2. Fra alle artiklene hentet vi ut følgende relevant informasjon som ble oppsummert i tabell 2; hvilke(n) biomarkør(er) ble analysert i studien, hvilken type vevsprøve biomarkøren ble målt i, hvilket utfallsmål studien i artikkelen fokuserte på, antall pasienter inkludert i studien, samt deres MS type, kjønnsfordeling blant pasientene, alder ved inklusjon, sykdomsvarighet, behandling pasientene var på, samt hvilken analysemetode som ble brukt for å måle nivåer av biomarkørene.

Flere av artiklene som ble inkludert i litteraturstudien omhandlet også en eller flere andre biomarkører enn de syv som har blitt analysert. Disse resultatene har ikke blitt tatt med, da det kun var de syv biomarkørene som var fokuset i litteraturstudien.

I enkelte studier sammenliknes nivåene av biomarkører hos MS pasienter med nivåer hos kontroller. Siden det var mye variasjon blant kontrollene i forhold til om de hadde sykdom eller ikke, valgte vi å ikke angi informasjon om kontrollene i artiklene vi leste. I tillegg til at MS pasienter sammenliknet med kontroller ikke var et av utfallsmålene som ble fokusert på. Kontroller er deltagere i studiene, enten uten sykdom eller med en annen sykdom enn MS, og brukes for å sammenligne nivåer av biomarkører mellom deltagere med MS og deltagere uten sykdommen.

Grunnet stor variasjon i hvordan de ulike artiklene oppga alder, sykdomsvarighet og sykdomsløp for pasientene inkludert i studiene, ble alder ved inklusjon og sykdomsvarighet tallene oppgitt med bokstavene a-h. Disse representerer de forskjellige måtene artiklene oppga tallene på, som for eksempel $\text{gjennomsnitt} \pm \text{SD}$, median (IQR) eller median (min-max).

Tabell 2; Oversikt over alle artiklene som har blitt lest med relevant informasjon som hvilke biomarkører som har blitt analysert, i hvilke vevstyper de har blitt analysert og mot hvilke utfallsmål, antall pasienter inkludert i artikkelen og hvilken type MS de har, kjønn, alder på de inkluderte pasientene, hvor lenge de har hatt MS og hvilken behandling de har fått, hvilken metode som er brukt for analysing av biomarkøren, samt konklusjon. a: gjennomsnitt \pm SD (standardavvik), b: median (IQR), c: median (min-max), d: gjennomsnitt \pm SD (min-max), e: gjennomsnitt (range), f: gjennomsnitt \pm SD (range/min-max), g: gjennomsnitt \pm SD (median), h: gjennomsnitt \pm SD (med(min-max)). *: måneder. Liste for forkortelser brukt i tabellen som ikke allerede er oppgitt: IQR – interkvartilavstand, aH SCT – autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon, EDA – Bevis for sykdomsaktivitet, NEDA – Ikke bevis for sykdomsaktivitet, POMS – Pedeatrisk multipl sklerose, CP - cyclophosphamide, MTX - methotrexate, MSC-IT – Mesenkymal stamcelletransplantasjon, MSLA – MS lesjons aktivitet, OCB – Oligoklonale bånd, hsCRP - High-Sensitivity C-Reactive Protein, RIS – radiologisk isolert syndrom, IA – ikke angitt, DP – sykdomsprogresjon, BMS – benign multipl sklerose, ARRMS – aggressiv RRMS, BRRMS – benign RRMS.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdoms-varighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(67)	OPN, IFN- γ og CXCL13	CSF	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	48 RRMS	65/35	34.0 \pm 12.0 ^a	IA	DMF	Immune assay multiplex teknikker	Nivåene av OPN, IFN- γ og CXCL13 i CSF var signifikant høyere hos pasienter med sykdomsaktivitet sammenlignet med de uten tegn til sykdomsaktivitet. CSF-inflammatorisk profil og spesielt nivåene av OPN er assosiert med sykdomsaktivitet hos tidlige RRMS-pasienter behandlet med DMF.
(68)	IFN- γ og IL-17	Serum	Behandlingsrespons	54 RRMS på IFN β ; 27 fikk SM og 27 fikk placebo.	SM: 82/18. Placebo: 89/11.	SM: 38.3 \pm 12.6 ^a . Placebo: 37.8 \pm 7.9 ^a .	IA	SM og IFN β	ELISA	Nivåene av Th1- og Th17 cytokiner – IFN γ og IL-17 – ble redusert etter SM- og IFN β -behandling. Resultatene viser at SM kan redusere betennelsen betydelig ved å redusere Th1 og Th17 cellepopulasjonen hos MS-pasienter under behandling med IFN β .
(69)	IFN- γ og IL-17	Plasma	Sykdomsaktivitet	72 RRMS (37 under tilbakefall og 35 i remisjon)	Tilbakefall: 65/35. Remisjon: 77/23.	Tilbakefall: 33.8 (14.3) ^b . Remisjon: 35.5 (13.3) ^b .	Tilbakefall: 3.5 (5.0) ^b . Remisjon: 6.0 (8.5) ^b .	Pasienter behandlet med IFN β , fingolimod og azathioprine.	ELISA	Det ble funnet signifikante forskjeller i IL-17 nivåer mellom pasienter under tilbakefall og pasienter i remisjon. IL-17 var assosiert med MS-aktivitet. Imidlertid var bare IFN γ assosiert med tilbakefallsfrekvens og følgelig fremtidig progresjon i MS.
(70)	IFN- γ og IL-17	CSF	Sykdomsaktivitet	59 PPMS og 40 RRMS	PPMS: 41/59. RRMS: 75/25.	PPMS: 54.5 \pm 6.5 ^a . RRMS: 36.4 \pm 9.5 ^a	PPMS: 11.1 [6.0 – 19.6] ^c . RRMS: 1.4 [0.7 – 3.8] ^c .	Ikke behandlet.	electrochemiluminescence assays.	IL-17 og IFN γ viste ingen assosiasjoner med hverken sykdomsgrad, nevroaksonal skade og MR-mål for sykdomsaktivitet eller alvorlighetsgrad hos PMS.
(71)	CXCL13 og IFN- γ	CSF	Prognose	109 RRMS pasienter.	Ved tid 0: 76/24. Ved tid 2 år: 71/29.	Ved tid 0: 36.5 \pm 11.3 (18.0–60.0) ^d . Ved tid 2 år: 34.0 \pm 10.4 (20.0–57.0) ^d .	IA	IA	Immune assay multiplex teknikker basert på Luminex teknologi og ELISA.	CXCL13 og IFN- γ , korrelerer med volumtap av grå substans i thalamus, hippocampus og cerebellar og gir dermed støtte til hypotesen om en potensiell rolle av CSF-medierte skade i ytre hjerneoverflater.
(72)	CXCL13 og CHI3L1	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet	107 RRMS og 18 PMS	RRMS: 75/25, PMS: 61/39.	RRMS: 37.4 \pm 10.5 ^a , PMS: 52.9 \pm 6.6 ^a	RRMS: 4.0 (2.0–19.0) ^{b*} , PMS: 44.5(34.5–80.5) ^{b*}	IA	Luminex Assay	CSF nivåer av CXCL13 og CHI3L1 ved diagnosetidspunkt er gode prognostiske biomarkører for RRMS pasienter. Pasienter med høye nivåer av CXCL13 og CHI3L1 i CSF hadde økt risiko for klinisk og radiologisk aktivitet.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdomsvarighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(73)	OPN	CSF	Sykdomsaktivitet	16 PPMS pasienter og 80 RRMS pasienter	71/29	39.7 ± 13.2 ^a	6.2 ± 5.3 ^a	IA	Kombinasjon av immune assay multiplex teknikker basert på Luminex teknologi.	CSF-profilen til pasienter med PPMS karakteriseres av høyere OPN nivåer sammenlignet med CSF fra pasienter med RRMS.
(74)	OPN	Serum og CSF	Prognose	46 MS pasienter. 11% PPMS, 67% RRMS og 22% SPMS.	70/30	30.9 ± 9.1 ^a	12.5 (8.8–15.3) ^b	30% ingen behandling, andre behandlet med IFNβ, fingolimod, DMF, teriflunomide, GA og andre medikamenter.	ELISA	CSF OPN viste signifikante assosiasjoner med segmenterte hjernevolumer, men det var ingen korrelasjoner med serum OPN nivåer. CSF OPN var assosiert med redusert hjernevolum i flere regioner. Biomarkører spesifikke for regionale hjernevolumer kan være klinisk verdifulle i prognostisk evaluering ved begynnelsen av MS-sykdom.
(75)	OPN	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	53 MS pasienter; 7 PPMS, 11 SPMS og 35 RRMS.	64/36	31.1 ± 9.6 ^a	14.5 ± 8.6 ^a	Ingen behandling: 32%. Andre behandlet med IFNβ, fingolimod, DMF, teriflunomide, GA og annen behandling.	ELISA	OPN i CSF kan forutsi utvikling av lesjoner om 10 år, noe som indikerer den skadelige rollen til SNS-betennelse på lang sikt. Median nivåer av OPN i CSF og serum viste ingen korrelasjon. Høyere CSF OPN nivåer var assosiert med økte lesjonsvolum over 10 år. EDSS endringer viste ingen korrelasjon til serum eller CSF OPN.
(76)	OPN	CSF	Behandlingsrespons	10 MS pasienter. 6 SPMS og 2 PPMS.	60/40	62.0 (49.0 til 68.0) ^c	20.0 (6.0 til 42.0) ^c	To hadde ingen behandling. Andre hadde CP, DMF, MTX, IFN og steroider. Intratekal rituximab ble analysert.	ELISA	CSF OPN nivå og kliniske parametere forble stabile på hvert tidspunkt av studien. Klinisk utfall og OPN ble ikke dramatisk modifisert etter injeksjon av intratekal rituximab. OPN nivåer var i tillegg lavere i kontroll enn hos behandlede pasienter.
(77)	CXCL13	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	41 CIS, 13 PPMS, 4 RIS, 8 RRMS og 1 SPMS.	CIS: 71/29. PPMS: 69/31. RIS: 100/0. RRMS: 63/37. SPMS: 0/100.	CIS: 40.0 ± 12.9 ^a . PPMS: 50.0 ± 14.1 ^a . RIS: 39.0 ± 8.9 ^a . RRMS: 34.0 ± 8.3 ^a . SPMS: 68.0 ^a .	CIS: 1.8 (3.6) ^a . PPMS: 5.1 (5.9) ^a . RIS: 0.0 ^a . RRMS: 1.3 (2.0) ^a . SPMS: 15.0 ^a .	Interferon, GA, natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, teriflunomide og DMF.	Luminex og ELISA	CXCL13 er en god kandidat som prognostisk biomarkør for sykdomsaktivitet hos pasienter med MS. Nivåer av CXCL13 var økt hos MS pasienter i forhold til kontroller.
(78)	CXCL13	CSF	Behandlingsrespons	48 pasienter med PMS. Delt opp i intratekal injeksjon, intravenøst og placebo grupper.	IA	IA	IA	Mesenkymal stamcelle-transplantasjon.	Simoa og HD-X Analyzer	CXCL13-nivåer ble redusert 6 måneder etter MSC-IT-behandling, men ikke til et statistisk signifikant nivå.
(79)	CXCL13	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	34 POMS	71/29	16.0 (12.0–18.0) ^c	IA	To uten behandling, andre behandlet med GA, IFNβ, teriflunomide og natalizumab.	Luminex multiplex bead og ELISA	Det var høyere CXCL13 CSF-nivåer hos barnepasienter i forhold til kontroller. Ingen signifikant forskjell i blod-nivåer av CXCL13 mellom de to gruppene. CXCL13 korrelerte med OCB - produksjon.
(80)	CXCL13	CSF	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	90 RRMS, 7 PPMS og 40 SPMS	For RRMS: 65.5/34.5. For PMS: 51/49	For RRMS: 36 (15-60) ^c . For PMS: 47 (22-67) ^c .	For RRMS: 8 (0-26) ^c . For PMS: 15 (0-38) ^c .	Behandlinger; natalizumab, rituximab, fingolimod, mitoxantrone, MTX, IFNβ, alemtuzumab, CP og GA.	ELISA	De fleste i studiepopulasjonen ble behandlet med DMT og oppnådde klinisk og radiologisk stabilitet, men en betydelig andel av populasjonen viste fortsatt økte CSF nivåer av CXCL13. I tillegg ble det ikke funnet noen forskjell i CXCL13 nivåer mellom RRMS og PMS.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdomsvarighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(81)	CXCL13	Serum	Behandlingsrespons	66 RRMS pasienter	NEDA og EDA. teriflunomide: 38/62 og 91/9. DMF: 77/23 og 78/22. Fingolimod: 67/33 og 74/26.	NEDA og EDA. teriflunomide : 44.9 ± 8.8 ^a og 43.0 ± 8.4 ^a . DMF: 45.1 ± 9.9 ^a og 44.5 ± 9.7 ^a . Fingolimod: 37.5 ± 3.5 ^a og 37.7 ± 7.9 ^a .	NEDA og EDA. teriflunomide :12.1 ± 6.2 ^a og 12.2 ± 6.2 ^a . DMF : 10.8 ± 12.0 ^a og 10.6 ± 11.5 ^a . Fingolimod: 7.9 ± 5.3 ^a og 10.1 ± 6.4 ^a .	Pasienter behandlet med teriflunomide, DMF og fingolimod.	Simoa	CXCL13 nivåer er redusert etter behandling med teriflunomide og er en god behandlingsresponsbiomarkør til teriflunomide hos RRMS pasienter. Studien viser at CXCL13 verdier er økt i serum hos pasienter med aktiv sykdom.
(82)	IL-17	Serum og plasma	Sykdomsaktivitet og prognose	Total: 140 pasienter; 119 RRMS, 18 SPMS og 3 PPMS.	68/32	Ikke DP: 40.8 ± 12.7 ^a . DP: 46.1 ± 12.2 ^a	Ikke DP: 6.7 ± 5.6 ^a . DP: 8.2 ± 5.0 ^a	IFNβ, GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomide og DMF.	hsCRP og multiplex immunoassay	IL-17 endret seg ikke signifikant over tid hos MS pasienter. IL-17 er en viktig biomarkør for positiv endring i EDSS score. Pasienter med PMS har høyere verdier av IL-17 sammenliknet med pasienter med RRMS. IL-17 er assosiert med endringer i funksjonshemming over tid hos MS pasienter.
(83)	IL-17	Serum	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	60 RRMS pasienter.	65/35	38.1 ± 7.9 ^a	67.6 ± 67.0 ^{a*}	Natalizumab	Luminex Assay	En signifikant reduksjon av IL-17 nivåer ble observert hos MS pasienter behandlet med natalizumab. De lave verdiene var assosiert med gunstige kliniske utfall (mangel på tilbakefall, lav EDSS score). IL-17 kan brukes som biomarkør for sykdomsaktivitet og sykdomsprogresjon hos pasienter behandlet med natalizumab.
(84)	IFN-γ	Plasma	Prognose	8 RRMS, 12 BMS og 32 SPMS	RRMS: 88/12. BMS: 92/8. SPMS: 75/25.	RRMS: 40.7 ± 13.5 ^a . BMS: 57.0 ± 7.3 ^a . SPMS: 53.0 ± 7.1 ^a .	RRMS: 3.2 ± 3.0 ^a . BMS: 24.9 ± 9.8 ^a . SPMS: 20.4 ± 10.5 ^a .	Ikke behandlet.	Luminex assay	IFNγ kan spille en viktig rolle som biomarkør i forskjellige stadier av MS sykdom.
(51)	IFN-γ	Serum	Behandlingsrespons	105 RRMS	Behandlingsnaive: 74/26, høy dose IFN-B1a: 84/16, lav dose IFN-B1a: 91/9, IFN-B1b: 81/19 og GA: 88/12.	Behandlingsnaive: 30.6 ± 9.5 ^a , høy dose: 35.3 ± 11.7 ^a , lav dose: 34.8 ± 9.1 ^a , IFN-B1b: 32.8 ± 8.5 ^a og GA: 32.1 ± 6.3 ^a .	Behandlingsnaive: Nytilg diagnostisert, høy dose, lav dose, IFN-B1b og GA: 1–2 år.	Høy og lav dose av IFN-B1a, IFN-B1b og GA.	ELISA	Det var høye serumnivåer av IFNγ hos RRMS pasienter uten behandling. GA-behandling hadde betydelige effekter på reduksjonen av IFNγ-nivået. Derfor kan det betraktes som en effektiv behandling for RRMS-pasienter.
(85)	GFAP	Serum	Prognose	94 MS pasienter og RRMS	71/29	47.2 ± 11.0 ^a	14.0 ± 9.0 ^a	17 ubehandlet, 45 på effektiv behandling og 32 på høyeffektiv behandling	Simoa	Studien viste at GFAP nivåer ikke kunne si noe om fremtidig kognitiv nedgang og kognitiv svikt hos pasienter som hadde høy risiko for å ha underliggende progressiv patologi.
(86)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet	129 MS pasienter, 111 RRMS og 18 PPMS	RRMS: 75/25 og PPMS: 78/22	RRMS: 39.9 ± 10.8 ^a og PPMS: 50.8 ± 7.2 ^a	RRMS: 86.0 ± 90.0 ^a og PPMS: 42.0 ± 15.0 ^a	41.9% av RRMS pasientene på behandling. Ingen PPMS på behandling.	Simoa	Studien viste at GFAP sammen med andre biomarkører var signifikant korrelert med hverandre og ble vist til å ha høyere nivåer for PPMS sammenliknet med RRMS. Serum GFAP ble bekreftet at korrelerte til lesjonsbyrde i den hvite substansen.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdoms-varighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(87)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet og prognose	257 MS pasienter	66/34	49.0 ± 11.3 ^a	14.7 ± 10.5 ^a	62 ubehandlet, 111 på effektiv behandling og 84 Høyeffektiv behandling.	Simoa	Studien viste at hos klinisk stabile pasienter så korrelerte høyere nivåer av serum GFAP med påfølgende progresjon i sykdomsaktivitet. Serum GFAP kan være et godt verktøy for korrekt stratifisering av pasienter i riktige kliniske studier og klinisk omsorg.
(53)	GFAP	CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	51 RRMS pasienter	67/33	36.5 (27.3 - 45.3) ^b	5.0 (1.7- 29.0) ^{b,*}	Ubehandlede pasienter.	Multiplex immunoassay, Luminex, Bio-Plex multiplex cytokine assay	Studien viser at GFAP er en god kandidat som en biomarkør for inflammasjon i MS. Økte nivåer av GFAP ekspresjon i CSF kan karakterisere pasienter med høyere risiko for progresjon i sykdomsaktivitet.
(88)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet	79 MS pasienter: 46 RRMS, 33SPMS	71/29	RRMS: 46.3 (28.4–56.1) ^c SPMS: 56.1 (31.6–73.6) ^c	Alle: 15.5 ± 9.6 ^a , RRMS: 11.3 ± 5.2 ^a , SPMS: 21.2 ± 10.5 ^a	Natalizumab, IFNβ, GA, rituximab, DMF, fingolimod og teriflunomide.	Simoa	Studien antyder at GFAP nivå i serum kan være en egnet biomarkør i SNS som lett kan måles og som er assosiert med økt sykdomsaktivitet hos MS pasienter.
(89)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet	25 PPMS pasienter	28/72	62.0 (53.7) ^b	IA	5 var under behandling, 2 på platform terapi og 3 på høy potens behandling	Simoa	Studien viser en begrenset rolle for GFAP og andre markører for PPMS i forhold til sykdomsbehandling og prognose. De fant at GFAP ikke kunne si noe om sykdomsaktiviteten, alvorligheten, hvilken behandlings-gruppe pasientene var i, og kunne ikke si noe om hvor lenge de hadde vært syke.
(90)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	63 MS pasienter, 34 BRRMS og 29 ARRMS	BRRMS: 85/15 og ARRMS: 59/41	Alle: 50.3 (21.0-78.0) ^e , BRRMS: 54.0 (32.0-78.0) ^e , ARRMS: 46.0 (21.0-68.0) ^e	MS: 16.6 (3.0-43.0) ^e ; BRRMS: 20.4 (11.0-43.0) ^e ; ARRMS: 12.1 (3.0-28.0) ^e	BRRMS pasienter var under behandling på i IFNβ eller GA ARRMS på IFNβ eller GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomide eller DMF, K9.	Simoa	Studien viste høyere nivåer av serum GFAP hos både BRRMS og ARRMS pasienter enn hos friske kontroller. Etter god behandling av ARRMS pasientene kunne de ikke skille mellom serum GFAP nivåer målt hos ARRMS og BRRMS etter en viss tid.
(91)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet	288 MS pasienter, 171 RRMS, 79 SPMS og 37 PPMS	RRMS: 82/18, SPMS: 60/40 og PPMS: 51/49	RRMS: 52.9 ± 0.9 ^a , SPMS: 52.9 ± 0.9 ^a , PPMS: 53.1 ± 1.0 ^a .	RRMS: 14.3(8.2 - 23.3) ^b , SPMS: 20.7 (16.3-28.0) ^b og PPMS: (4.6-13.6) ^b	162 var ikke på sykdomsmodifiserende behandling. På effektiv behandling: 80 MS pasienter. På høyeffektiv behandling: 41 MS pasienter. Induksjonsterapi: 5 MS pasienter.	Simoa, Luminex	Studien viste at økte GFAP nivåer i serum korrelerte med EDSS score og økt sykdomsaktivitet for de med PMS. Studien foreslår at GFAP er en potensiell biomarkør for økt sykdomsaktivitet for de med PMS.
(92)	GFAP	Plasma	Sykdomsaktivitet	115 MS pasienter, 87 RRMS, 28 PPMS	RRMS: 70/30 og PPMS: 43/57	RRMS: 46.0 (11.5) ^b og PPMS: 53.5 (7.5) ^b	RRMS: 13.0 (13.5) ^b og PPMS: 7.5 (10.5) ^b	Ved inklusjon var 80% under behandling og ved oppfølging 87.7%	Simoa	Studien viser at plasma GFAP kan være assosiert med forverring i pasientenes sykdomsaktivitet og degenerering.
(93)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet	98 MS pasienter	67/33	31.0 (27.0 - 38.0) ^b	5.0 (2.0 - 9.0) ^b	76 i behandling, 21 ikke i behandling.	Simoa	Denne studien viste ingen signifikante resultater for GFAP hos MS pasientene. Etter 1 år hadde ikke serum GFAP nivåene hos klinisk stabile pasienter sunket nevneverdig, men forfatterne mener likevel at serum GFAP er en potensiell blod biomarkør for diagnostisering og å følge opp MS.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdoms-varighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(94)	GFAP	Serum	Prognose	58 RRMS pasienter, 22 aktive og 36 inaktive	Aktive: 73/27, inaktive: 66/32	Aktive: 39.8 ± 10.8 ^a , Inaktive: (34.2 ± 9.0) ^a	IA	Ikke spesifisert, men noen pasienter var under behandling med Betaferon, Rebif, Avonex, Fingolimod og Natalizumab	ELISA	Studien viste at nivå serum GFAP var en markør for sykdomsaktiviteten til pasienter med RRMS sykdomsforløp. De fant også at serum GFAP potensielt kan si noe om pasienten er i en klinisk stabil fase eller i en forverringsfase.
(95)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet og prognose	62 MS pasienter, 39 RRMS, 23 SPMS	73/27	49.2 (43.7-54.5) ^b	13.7 (10.1-20.0) ^b	19 ikke under behandling, andre behandlet med IFN β , DMF, GA, teriflunomide, fingolimod, natalizumab og rituximab.	Simoa	Studien viser at økte nivåer av serum GFAP er assosiert med mikroskader i tilsynelatende normal hvit substans hos MS pasienter. Forfatterne av artikkelen mener også at serum GFAP er en potensiell biomarkør for astrocytisk og annet spredt skade i deler av den hvite substansen som er assosiert med MS patologi.
(96)	GFAP	Serum og CSF	Behandlingsrespons	32 MS pasienter, 15 RRMS, 8 PPMS og 9 SPMS.	53/47	40.5 (25.0-54.0) ^e	IA	aHSCT, noen fikk anti-CD20 før aHSCT og noen natalizumab eller fingolimod.	ELISA, Simoa	GFAP økte i CSF etter aHSCT. Det var ikke drastisk reduksjon i MS-relaterte biomarkører etter transplantasjon og biomarkørene gikk tilbake til samme som før transplantasjon etter ca. 2 år.
(97)	GFAP	Serum	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	39 PPMS pasienter, 30 stabile og 9 ble dårligere	38/62	55.6 \pm 6.1 ^a	7.5 (2.0–25.2) ^e	HCQ ble testet på PPMS pasientene.	Simoa	Behandlingseffektiviteten til HCQ for pasientene med et inaktivt PPMS sykdomsforløp, ble sjekket etter 6 og 18 måneder. Artikkelen forfattere fant at behandlingen med HCQ hadde dempet økningen av GFAP nivåer.
(98)	GFAP	Serum	Behandlingsrespons	38 RRMS pasienter	82/18	29.6 \pm 6.0 (19.0 – 40.0) ^f	8.3 \pm 3.0 (3.0–15.0) ^f	MS-pasienter: Aerobic trening og hjemmetrening. Kontrollgruppe: hjemmetrening.	ELISA	For RRMS pasientene som hadde trent aerobics hadde nivåene av GFAP gått ned 10% etter 8 uker med trening. Aerobics er en treningsform som MS pasienter kan ha god nytte av for å regulere sykdomsaktivitet.
(99)	GFAP	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og behandlingsrespons	16 SPMS pasienter	88/12	55.4 \pm 8.9 (37.0-65.0) ^f	22.5 \pm 11.7 (3.0-39.0) ^f	DMF	Simoa	Studien viste at behandling med DMF kan være med på å redusere sykdomsaktivitet hos SPMS pasienter. GFAP nivåer i CSF ble vist til å korrelerte noe med sykdomsaktivitet for SPMS pasientene på behandling. Artikkelforfatterne mener at GFAP er en mulig biomarkør for å følge med på behandlingsstudier for de med PMS, men flere og større studier er nødvendig.
(100)	CHI3L1	Serum	Sykdomsaktivitet og prognose	39 RRMS pasienter og 20 CIS pasienter	RRMS: 79/21, CIS: 75/25	30.3 \pm 9.3 ^a	4.7 \pm 4.0 ^a	RRMS pasienter behandlet med IFN β og GA	ELISA	Studien viser at CHI3L1 i serum kan være en mulig biomarkør for oppfølging av inflammasjon i MS. Studien viste at CHI3L1 nivåer var høyere hos de med CIS og RRMS, og CHI3L1 nivå korrelerte med EDSS score og alder.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdoms-varighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(101)	CHI3L1, CXCL13	Serum	Sykdomsaktivitet og prognose	80 MS pasienter, 40 RRMS pasienter, 25 SPMS pasienter og 15 PPMS pasienter.	RRMS: 60/40, SPMS: 40/60 og PPMS: 47/53	RRMS: 39.0 ± 9.9 ^a , SPMS: 49.0 ± 9.8 ^a , PPMS: 48.0 ± 9.0 ^a	RRMS: 11.1 (10.2-13.6) ^b , SPMS: 16.5 (14.4-21.1) ^b og PPMS: 10.5 (8.9-13.1) ^b	Behandlet med IFN β , Teriflunomide, DMF, Fingolimod, Ocrelizumab, Cladribine og Alemtuzumab.	ELISA, Zymographic Assay	Studien viste at høyere nivåer av både CHI3L1 og CXCL13 i serum viste positivt korrelasjon med EDSS score og sykdomsaktivitet for de med RRMS og PMS. Sammen med andre biomarkører i studien kan CHI3L1 og CXCL13 være en tidlig indikator for om pasientene kan gå fra RRMS og over i en progressiv fase.
(102)	CHI3L1	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	Opplæringskohort: 70 totalt, Inaktiv MSLA: 35, aktiv MSLA: 35. Valideringskohort: 130 totalt: Inaktiv MSLA: 96, aktiv MSLA: 34	Opplæringskohort: Inaktiv MSLA: 52/8, aktiv MSLA: 63/37 Valideringskohort: Inaktiv MSLA: 52/48, aktiv MSLA: 56/44	Opplæringsk ohort: Inaktiv MSLA: 52.8 ± 11.3 ^a , aktiv MSLA: 37.6 ± 10.8 ^a Valideringsk ohort: Inaktiv MSLA: 49.4 ± 10.4 ^a , aktiv MSLA: 41.0 ± 13.2 ^a	Opplæringsk ohort: Inaktiv MSLA: 13.7 ± 10.8 ^a , aktiv MSLA: 5.1 ± 7.4 ^a Valideringsk ohort: Inaktiv MSLA: 12.5 ± 9.5 ^a , aktiv MSLA: 6.3 ± 8.6 ^a	IA	Simoa, ELISA, MSD-ECL	De konkluderer med at CHI3L1 i CSF er en god biomarkør sammen med lesjonsaktivitet, for å kunne gi en indikasjon på hvilke pasienter som har mye og skadelig inflammasjon og står i fare for ytterligere neurodegenering
(103)	CHI3L1	CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	25 PPMS pasienter	48/52	56.3 (53.1-61.9) ^b	3.4 (1.2-6.4) ^b	Ubehandlete i minst 6 måneder.	ELISA	Hos PPMS pasientene viser målinger av CHI3L1 i CSF at det er en positiv korrelasjon mellom biomarkøren, neurologisk funksjonshemming og EDSS scoren.
(104)	CHI3L1	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet og prognose	143 MS pasienter	62/38	34.0 (25.0-44.0) ^b	0.0 (0.0-5.0) ^b	Ubehandlete pasienter.	ELISA, ECL	CHI3L1 økte med alder, og var assosiert med overgangen fra CIS til MS. Studien viste at høyere nivåer av CHI3L1 i CSF ved diagnosetidspunkt kan tyde på tidlig progresjon av sykdomsaktivitet.
(105)	CHI3L1	CSF	Sykdomsaktivitet	116 MS pasienter, 30 PMS, 86 RRMS	Utydelig data	PMS: 56.7 ± 12.9 ^a , RMS: 31.7 ± 7.2 ^a	PMS: 22.0 ± 9.5 ^a , RMS: 4.9 ± 3.9 ^a	Cladribine, fingolimod, natalizumab, anti-CD20 monoclonal antibodies, alemtuzumab, og aHSCT.	Simoa	CHI3L1 nivåer målt to år etter selvrapportert informasjon om kognitive egenskaper viste korrelerte mellom CHI3L1 nivåer og fatigue hos MS pasientene. CHI3L1 nivåer ble dermed foreslått å være en faktor som kunne si noe om risiko for økt sykdomsaktivitet.
(106)	CHI3L1	Serum og CSF	Sykdomsaktivitet	86 MS pasienter, 47 RRMS, 39 PMS	RRMS: 62/38, PMS: 54/46	RRMS: 34.0 (27.0-47.0) ^b , PMS: 53.0 (47.0-59.0) ^b	IA	IFN- β , natalizumab, teriflunomide, alemtuzumab og fingolimod.	Simoa, ELISA	CHI3L1 nivåene målt i serum korrelerte med EDSS score for de med PMS sykdomsforløp. Nivåer målt av CHI3L1 i CSF sammen med andre aksonale biomarkører i studien, viser at en score mellom dem kan være et nyttig verktøy for å skille mellom PMS og RRMS.
(59)	BAFF	Serum	Sykdomsaktivitet	84 MS pasienter, 69 RRMS 1 PPMS, 7 SPMS og 2 PRMS	82/18	35.2 ± 12.0 ^a	5.8 ± 4.5 ^a	Cinovex, Relief, Betaferon	ELISA	Høyere serumnivåer av BAFF korrelerte med alvorlig sykdomsaktivitet og høyere EDSS score.

Artikkel	Biomarkører	Vevstype	Utfallsmål	Type MS og antall pasienter	Kjønn (K/M)	Alder	Sykdoms- varighet	Behandling	Analysemetode	Konklusjon
(107)	BAFF	Serum	Sykdomsaktivitet	194 MS pasienter, 150 RRMS, 44 PMS	60/40	44.1 ± 13.2 (45.0) ^a	9.3 ± 1.27 (6.0(0– 12.5)) ^b	Anti-CD20	ELISA, immunoassays	Det ble målt høyere nivåer av BAFF i serum hos pasientene under behandling enn for de som var ubehandlet. BAFF nivåene korrelerte ikke med fátigue.

Av artiklene som ble lest omhandlet totalt fem artikler OPN. Forfatterne av artiklene analyserte OPN i CSF og i serum. I artiklene ble OPN konsentrasjoner målt opp mot de tre utfallsmålene, sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons. Analysemetodene som ble benyttet for analyse av OPN konsentrasjoner i kroppsvæskene var henholdsvis immune assay multiplex teknikker og ELISA.

Det var totalt ni artikler som omhandlet CXCL13. Biomarkøren ble analysert i CSF og serum og konsentrasjoner ble målt opp mot de tre nevnte utfallsmålene. Det ble benyttet flere ulike analysemetoder for å analysere CXCL13, hvorav Simoa og ELISA var gjentakende. Analysemetodene som ble benyttet er oppgitt i tabell 2.

Av totalt 44 artikler, omhandlet fem av artiklene IL-17. IL-17 ble analysert i de tre mulige vevstypene, CSF, serum og plasma mot de tre utfallsmålene. Det ble benyttet flere metoder for å analysere biomarkøren. Se tabell 2 for hvilke metoder som ble benyttet.

Blant artiklene som ble lest, omhandlet syv av dem om IFN γ . Biomarkøren ble analysert i CSF, serum og plasma. IFN γ konsentrasjoner ble målt opp mot både sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons. Metodene benyttet for å analysere biomarkøren var flere, hvorav tre av artiklene brukte ELISA. Se tabell 2 for hvilke metoder som ble benyttet.

Av artiklene som ble lest omhandlet totalt 16 artikler GFAP. GFAP ble analysert hovedsakelig i CSF og serum. I tillegg analyserte en av studiene biomarkøren i plasma. Biomarkøren ble målt opp mot både sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons. Analysemetodene som ble benyttet for analyse av GFAP konsentrasjoner i kroppsvæskene var henholdsvis Simoa, ELISA og immune assay multiplex teknikker.

Det ble lest totalt åtte artikler som omhandlet CHI3L1. Biomarkøren ble analysert i kroppsvæskene CSF og serum mot sykdomsaktivitet og prognose. Det ble benyttet flere analysemetoder for å analysere biomarkøren, hvorav ELISA etterfulgt av Simoa var blant de mest brukte.

Det ble lest to artikler som omhandlet BAFF, hvor biomarkøren ble analysert i både CSF og serum. BAFF konsentrasjoner ble kun målt opp mot utfallsmålet sykdomsaktivitet. Det har blitt benyttet ELISA og immune assay multiplex teknikker.

3.3 Biobanking

Både serum, plasma, CSF og EDTA blod ble biobanket for videre forskning på blant annet biomarkører. Tabell 3 viser antall ganger preparering av prøver til biobanking ble gjort, dato for opparbeidingen av prøver, til hvilken type biobank, samt hvilket arbeid som ble utført på laben.

Tabell 3; Oversikt over prøvebearbeiding til biobanking gjennomført, inkludert dato, type, samt arbeid utført. * til studiespesifikk biobank på Ullevål.

Lab-dato	Type	Arbeid
10.01.2023	Med Amir Hamza på Ullevål sykehus*.	Opplæring.
18.01.2023	NVBR	Opplæring.
08.02.2023	MultipleMS	Henting av prøver på nevrologisk avdeling på Ullevål sykehus sammen med Chiara Cappelletti og opparbeiding av prøver under tilsyn.
14.02.2023	MultipleMS	Henting av prøver på Ullevål sykehus, samt opparbeiding av prøvene under tilsyn.
14.03.2023	NVBR	Henting av prøver på Ullevål sykehus, samt opparbeiding av prøvene.
14.03.2023	MultipleMS	Henting av prøver på Ullevål sykehus, samt opparbeiding av prøvene.

4. Oppsummering og diskusjon

4.1 Søkeprosessen

Søket ble utført i PubMed og omfattet artikler fra januar 2020 til 18 januar 2023. Artikler publisert før og etter disse datoene er derfor ikke tatt med i denne oversikten, og medfører at eventuelt både bekreftende og motstridende resultater fra tidligere og senere studier ikke er presentert i denne litteraturgjennomgangen.

Biomarkørene som ble analysert i studien var OPN, CXCL13, IL-17, IFN γ , GFAP, CHI3L1, og BAFF. Disse biomarkørene ble valgt fordi de er lovende biomarkører ved MS, men er mindre undersøkt enn andre biomarkører.

For pasienter som får MS diagnose, finnes det i dag ikke biomarkører i blod eller CSF som benyttes i klinisk praksis og som kan si noe om sykdomsaktivitet eller prognose. Det er derfor et behov for å utforske slike biomarkører som nettopp kan si noe om hvor syke pasientene kan komme til å bli, om de er i attackvis eller progressiv fase av sykdommen og hvordan de responderer på eventuelt behandling.

4.2 Hvilke utfallsmål kan biomarkørene eventuelt benyttes for?

4.2.1 OPN – en god biomarkør for både sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons

Dataene fra artiklene støtter alle opp om at OPN kan være en biomarkør for sykdomsaktivitet og progresjon ved MS. I artikkel (67) ble det for eksempel vist at CSF nivåer av OPN var signifikant økt hos RRMS pasienter med sykdomsaktivitet sammenlignet med pasienter uten tegn til sykdomsaktivitet. Artikkel (73) viser at OPN nivåer er høyere hos PPMS pasienter i forhold til RRMS pasienter.

I to av artiklene ble OPN konsentrasjon i CSF sett opp mot både hjernevolum og lesjonsvolum på MR, (74) og (75), og resultatene viste at høyere OPN nivåer i CSF var assosiert med redusert hjernevolum i flere regioner, samt med økte lesjonsvolum.

Både artikkel (67) og (76) målte OPN konsentrasjon opp mot behandlingsrespons, hvor det ble vist at OPN kan gi prognostisk informasjon for å forutsi sykdomsaktivitet de første årene etter DMF-initiering, samt at OPN nivåer forble stabile ved behandling av intratekal rituximab. Behandling med natalizumab og GA har også tidligere vist en reduksjon i OPN nivåer. Denne informasjonen kan samlet tyde på at OPN kan brukes som en behandlingsresponsbiomarkør hos MS pasienter.

4.2.2 CXCL13 – en god biomarkør for sykdomsaktivitet

Dataene fra artiklene som omhandler CXCL13, støtter opp mot at CXCL13 kan være en god biomarkør for sykdomsaktivitet, men også en god prognostisk biomarkør for RRMS pasienter. I både artikkel (77), (79) og (67) er det for eksempel vist at CXCL13 nivåer er høyere hos MS pasienter i forhold til kontroller og at nivåene er signifikant økt hos RRMS pasienter med sykdomsaktivitet i forhold til pasienter uten sykdomsaktivitet. I artikkel (72) er det også vist at pasienter med høye nivåer av CSF CXCL13 har økt risiko for klinisk og radiologisk aktivitet.

Tre av artiklene målte CXCL13 konsentrasjon opp mot behandlingsrespons (78), (80) og (81). Behandlingene som ble undersøkt i disse artiklene var henholdsvis mesenkymal stamcelletransplantasjon, en rekke ulike DMT, samt teriflunomide. CXCL13 nivåer ble noe redusert etter mesenkymal stamcelletransplantasjon, men nedgangen var ikke signifikant. I tillegg ble det vist at CSF CXCL13 nivåer i CSF fortsatte å øke etter behandling med DMT, til tross for at pasientene oppnådde klinisk og radiologisk stabilitet, noe som kan indikere gjenværende sykdomsaktivitet. Derimot ble det vist at nivåene av CXCL13 ble redusert etter behandling med teriflunomide hos RRMS pasienter. Dette tyder på at CXCL13 kan være en mulig biomarkør for behandlingsrespons hos RRMS pasienter som står på teriflunomide. For at CXCL13 kan brukes som en generell behandlingsresponsbiomarkør, trengs ytterligere studier og undersøkelser.

4.2.3 IL-17 – en god behandlingsresponsbiomarkør for natalizumab, SM og IFN β

Artiklene som målte IL-17 konsentrasjon opp mot sykdomsaktivitet, viste motstridende resultater. Artikkel (82) viste for eksempel ingen signifikant endring av IL-17 nivåer hos pasienter over tid, men at høyere IL-17 nivåer er assosiert med en økende EDSS score og at

PMS pasienter har høyere nivåer av IL-17 i forhold til RRMS pasienter. I artikkel (69) ble det funnet signifikante forskjeller i IL-17 nivåer mellom pasienter med tilbakefall og pasienter i remisjon, mens artikkel (70) ikke viste assosiasjoner mellom biomarkøren og sykdomsaktivitet. Derfor må IL-17 undersøkes og analyseres ytterligere for å kunne bli brukt som en biomarkør for sykdomsaktivitet.

Dataene fra artiklene, hvor IL-17 nivåer ble målt opp mot behandlingsrespons, støtter opp mot at IL-17 kan være en god biomarkør for behandlingsrespons. To artikler, (83) og (68), studerte IL-17 nivåer hos MS pasienter behandlet med henholdsvis natalizumab, samt SM og IFN β . IL-17 nivåer ble signifikant redusert hos RRMS pasienter behandlet med natalizumab, og videre ble lave verdier av IL-17 assosiert med gunstige kliniske utfall som mangel på tilbakefall, samt lav EDSS score. IL-17 nivåer ble også redusert etter behandling av SM og IFN β , da medikamentene reduserer Th17 cellepopulasjonen, som produserer IL-17, hos MS pasienter. Dette tyder på at IL-17 kan brukes som en god behandlingsresponsbiomarkør for effekten av både natalizumab, samt SM og IFN β ved MS.

4.2.4 IFN γ - en god behandlingsresponsbiomarkør til glatirameracetat, SM og IFN β

Dataene fra artiklene støtter opp mot at IFN γ kan være en mulig biomarkør for sykdomsaktivitet og prognose. I likhet med både OPN og CXCL13 ble det vist at også IFN γ nivåer er signifikant økt hos pasienter med sykdomsaktivitet sammenlignet med pasienter uten tegn til sykdomsaktivitet. Artikkel (84) og (69) viste også at IFN γ kan spille en viktig rolle som biomarkør i forskjellige stadier av MS. I motsetning til dette viste artikkel (70), i likhet med IL-17, ingen assosiasjoner mellom IFN γ , sykdomsaktivitet og nevroaksonal skade. IFN γ er en lovende kandidatbiomarkør, men flere studier er nødvendige for å konkludere med om den kan benyttes som en biomarkør for sykdomsaktivitet og prognose.

Dataene fra artiklene indikerer at IFN γ er en god biomarkør for behandlingsrespons hos pasienter som behandles med SM og IFN β , samt GA. IFN γ nivåer ble redusert etter behandling av SM og IFN β , trolig fordi SM i tillegg til å redusere Th17 populasjonen, også reduserer Th1 populasjonen hos MS pasienter. Som tidligere nevnt, i Introduksjon, produserer Th1 IFN γ . I artikkel (51) ble det vist at IFN γ nivåer ble redusert etter behandling med GA.

Derfor kan IFN γ betraktes som en god biomarkør for behandlingsrespons for effekten av både GA, SM og IFN β .

4.2.5 GFAP – spennende biomarkør for sykdomsaktivitet og prognose

I de 16 artiklene som omhandlet GFAP, så ble det funnet at GFAP er en mulig biomarkør for alle utfallsmålene. Noen av artiklene hadde flere utfallsmål, og av artiklene så hadde 12 artikler fokus på sykdomsaktivitet, 5 på prognose og 5 om behandlingsrespons.

Av artikler som målte GFAP mot sykdomsaktivitet, eller sykdomsaktivitet og prognose fant to artikler en positiv korrelasjon mellom sykdomsaktivitet og GFAP nivåer, (89) og (91). Fem av artiklene fant at høye nivåer av GFAP som var assosiert med sykdomsaktivitet hos pasienter med RRMS (92), (91), (92) og (94). Tre av artiklene fant at GFAP nivåer korrelerte med påfølgende progresjon i sykdomsaktivitet, (95), (86) og (95).

For lesjoner i hvit substans ble det vist en positiv korrelasjon mellom økt lesjonsaktivitet og høyere nivå av GFAP i to av artiklene, (53) og (88). I artikkel (90) ble det vist at serum GFAP korrelerte med lesjonsbyrde i hvit substans. I tillegg ble det funnet høyere verdier av serum GFAP hos pasienter med PPMS sammenliknet med RRMS. Artikkel (95) viste at for pasienter med RRMS og SPMS er serum GFAP nivåer også i denne studien assosiert med spredte skader i deler av den hvite substansen, som kan tyde på at GFAP er en brukbar markør for MS patologi når det kommer til skade i hvit substans.

I artikkel (53) ble det vist at hos klinisk stabile pasienter, predikerte høye nivåer av GFAP i CSF fremtidig sykdomsprogresjon. I samsvar med dette fant artikkel (94) at serum GFAP nivå hos pasienter med RRMS er assosiert med økende EDSS score og sykdomsaktivitet. Artikkel (94) viser også at GFAP kan være en markør for om pasienten er i en stabil eller ustabil fase av sykdommen, og predikere økt sykdomsaktivitet. I likhet med (53) og (94) viste (88) at serum GFAP er assosiert med sykdomsprogresjon hos RRMS pasienter og er en egnet biomarkør i SNS som lett kan måles.

I artikkel (90) ble serum GFAP nivåer hos pasienter delt inn i aggressivt RRMS (ARRMS) og benign RRMS (BRRMS) sykdomsforløp analysert. Artikkelen viste at begge gruppene av MS hadde høyere verdier av serum GFAP enn friske kontroller, og at pasienter med BRRMS

hadde lavere nivåer enn de med ARRMS. Videre fant de at verdiene av GFAP i serum hos pasienter med ARRMS ble redusert til tilsvarende verdier som pasienter med BRRMS etter oppstart av immunmodulerende behandling.

Funn som støtter opp for at GFAP nivåer kan forutsi økt sykdomsaktivitet, ble vist i artikkel (53), (85) og (93). I aldersstudien for MS pasienter født i 1966 i artikkel (85) ble det funnet at GFAP kunne benyttes til å forutsi risiko for fremtidig sykdomsaktivitet hos pasienter med PMS. I artikkel (93), som var den eneste som analyserte GFAP i plasma, ble det vist at GFAP kan være assosiert med forverring av sykdomsaktivitet hos pasienter med PPMS og RRMS, men at større og bredere studier er nødvendig. Artikkel (87) viste at hos klinisk stabile pasienter korrelerte høyere nivåer av GFAP i serum med påfølgende progresjon i sykdomsaktivitet.

Artikkel (89) viste at GFAP ikke korrelerte med sykdomsaktivitet for pasienter med PPMS sykdomsforløp. I denne artikkelen var det ingen sammenheng mellom GFAP nivå, varighet av sykdom, sykdommens alvorlighetsgrad eller hvilken behandling de hadde fått. Artikkel (85) fant at GFAP i serum ikke ga informasjon om fremtidig kognitiv svikt for de med høy risiko for å utvikle PMS. I artikkel (93) fant de heller ikke at serum GFAP nivåer hadde blitt nevneverdig redusert hos klinisk stabile pasienter etter ett år. Alle artiklene, (89), (85) og (93), benyttet samme metode; Simoa, og hadde relativt mange pasienter i studien. Derimot hadde artikkel (89) kun 25 PPMS pasienter.

Av artiklene som så på behandlingsrespons, viste tre av artiklene som analyserte GFAP nivåer før og etter behandling, at ble det funnet både økte og reduserte verdier av GFAP. I artikkel (97) ble pasienter med inaktiv PPMS behandlet med HCQ, som viste en reduksjon av GFAP nivåer ved kontroll ved 6 og 18 måneder. I artikkel (98) hadde pasientene i studien utført 8 uker med aerobics trening, og resultatene av serum GFAP etter 8 uker var at det hadde blitt redusert med 10%. For behandlingsstudiet i artikkel (96) ble det derimot funnet økte nivåer av GFAP i CSF etter at pasientene hadde fått behandling med stamcelletransplantasjon. Derimot gikk nivåene av GFAP tilbake til vanlige nivåer to år etter behandling.

Kun en artikkel så på behandlingsrespons og sykdomsaktivitet hos pasienter med SPMS (99). I en liten studie med kun 16 pasienter testet de behandling med DMF over 28 uker, så ble det

vist at GFAP nivåer korrelerte noe med sykdomsaktiviteten til pasientene som hadde gått på DMF i denne perioden, men flere studier er nødvendig for å kunne gi konkrete svar.

4.2.6 CHI3L1 – en biomarkør for inflammasjon og sykdomsaktivitet

I artiklene som omhandlet CHI3L1, målt mot sykdomsaktivitet, ble det funnet korrelasjon mellom CHI3L1 nivåer og sykdomsaktivitet. Det var høyere nivåer av CHI3L1 hos ubehandlede MS pasienter sammenliknet med friske kontroller. I to artikler, (103) og (105) ble det funnet korrelasjon mellom sykdomsaktivitet og CHI3L1 nivåer i CSF og i en artikkel (106) i serum.

I artikkel (103) ble det vist en korrelasjon mellom CSF CHI3L1 nivå, nedsatt funksjonsevne og EDSS score hos pasienter med RRMS sykdomsforløp. Artikkel (105) viste sammenheng mellom CSF CHI3L1 nivåer og økt sykdomsaktivitet. Pasientene hadde selv rapportert symptomer av fatigue med bruk av selvrapporteringskjemaer for å måle fatigue. Funnene viste at CSF CHI3L1 nivåer korrelerte med flere av skjemaene for kognitive egenskaper, i sammenheng med at de sammen kunne indikere økt risiko for økt sykdomsaktivitet.

Artikkel (106) viste høyere CSF og serum CHI3L1 nivåer hos pasienter med PMS enn hos pasienter med RRMS. Hos PMS pasienter korrelerte nivåene CHI3L1 i serum med EDSS score, og viser seg som en biomarkør for å følge opp sykdomsaktivitet. I CSF viste nivåer sammen med andre aksonale biomarkører i studien, kan en score mellom dem være et verktøy for å skille mellom PMS og RMS. Resultatene deres tyder på at mekanismer knyttet til gliaceller er involvert i patogenesen i progressiv MS.

Artikkel (100) viste høyere nivåer av CHI3L1 hos ubehandlede MS pasienter enn hos friske kontroller. I artikkel (100) og (102) ble det også funnet at serum CHI3L1 kan være en mulig markør for oppfølging av inflammasjon hos MS pasienter, som tidligere forskning har vist.

Flere av artiklene om CHI3L1 kunne knyttes mot en prognostisk rolle for at CHI3L1 kan være en markør for å forutse de pasientene som har risiko for å gå over i en progressiv fase og økt progresjon i sykdomsaktiviteten, (101), (105) og (105). I artikkel (101) viste studien høyere CHI3L1 nivåer hos pasienter med PPMS mot noe lavere hos de med RRMS og SPMS. I tillegg til andre biomarkører i (101), kan CHI3L1 være en biomarkør som er en tidlig

indikator for pasienter som står i fare for å gå fra RRMS og over i en progressiv fase. Ytterligere forskning er nødvendig for å kunne fastslå dette. Artikkel (72) viste av CHI3L1 nivåer ved diagnosetidspunkt seg som en god prognostisk biomarkør for de med RRMS. Artikkelen viste også økt risiko for klinisk og radiologisk aktivitet ved økte nivåer av CHI3L1.

I likhet med at CHI3L1 kan være en god markør for RRMS pasienter som er i fare for å gå over i en progressiv fase viser studien i artikkel (104) at CHI3L1 kan indikere om pasienter med CIS kommer til å utvikle MS. Det ble også funnet at høyere nivå av CSF CHI3L1 kan predikere tidlig progresjon av funksjonsnedsettelse, altså økt sykdomsaktivitet tidlig.

4.2.7 BAFF – en mulig biomarkør for sykdomsaktivitet

Det var kun to artikler som analyserte BAFF, og her ble analysene knyttet til sykdomsaktivitet, (59) og (107). Artikkel (59) fant høyere nivåer av serum BAFF hos MS pasienter som var under behandling, enn hos friske kontroller, samt at høyere nivåer av BAFF korrelerte med EDSS score, sykdomsaktivitet, og alvorlighet.

Artikkel (107) viste økte nivåer av BAFF hos pasienter under behandling med CD20, sammenliknet med pasienter som stod på en annen type behandling. Det var ingen korrelasjon mellom BAFF nivåer og kliniske tester for vurdering av motorikk, fatigue eller kognisjon.

4.3 Biobanking

Bachelorprosjektet vårt har dessverre ikke hatt en så stor praktisk del. Årsaken til dette er fordi rekruttering av pasienter til NVBR fra sykehuset har vært minimal.

Som allerede nevnt må biologiske prøver fra pasienter først hentes på Ullevål sykehus før de kan opparbeides på lab. Dette fører blant annet til unødvendig bruk av tid. Labprotokollen ved OUS lar seg derimot gjennomføre enkelt. Fordi det er tidkrevende å frakte prøver til OUS fra Ullevål, blir det satt opp, fra høsten av, bedre systemer for å samle inn prøver fra pasienter, samt for bearbeiding av prøvene på Ullevål. Prøvene blir fryst på Ullevål og vil da hentes på der, omtrent en gang i uken, for lagring i NVBR biobank ved OUS.

Konklusjon

Ut fra artiklene som har blitt lest, kan vi konkludere med at dataene tyder på at OPN kan brukes som en biomarkør for både sykdomsaktivitet, prognose og behandlingsrespons. CXCL13 kan muligens brukes som en biomarkør for sykdomsaktivitet, men trenger dessuten ytterligere analyse og undersøkelse dersom den skulle bli brukt som behandlingsresponsbiomarkør. Både IL-17, samt IFN γ , er gode behandlingsmarkører for SM og IFN β . I tillegg er IL-17 en god markør til natalizumab, mens IFN γ er en god markør til GA. Det trengs ytterligere studier for å konkludere om både IL-17 og IFN γ kan benyttes som biomarkører for sykdomsaktivitet og prognose. Av artiklene som omhandlet GFAP kan man konkludere med at den er en lovende biomarkør for sykdomsaktivitet og prognose, spesielt for pasienter med RRMS. Den har også potensiale for å være en nyttig biomarkør for behandlingsrespons, da resultater virker lovende, men det er nødvendig med flere studier. I alle artiklene om CHI3L1 var det funn som tilsier at den kan være en god biomarkør for sykdomsaktivitet, og som en mulig prognostisk biomarkør. CHI3L1 er også en mulig biomarkør for å kunne forutse om pasienter som har økt risiko for å gå over i en progressiv fase. Av de to studiene som så på BAFF ble det funnet at den både korrelerte og ikke korrelerte med sykdomsaktivitet og det er nødvendig med mer forskning for å kunne bruke den som en biomarkør for sykdomsaktivitet.

Biologiske prøver ble lagret i biobank etter opparbeiding for videre forskning, for eksempel for videre forskning av biomarkører. Det ble kun opparbeidet biologiske prøver fra fem pasienter, da rekruttering av pasienter ved sykehuset var begrenset.

Referanser

1. Pavelek Z, Novotny M, Soucek O, Krejsek J, Sobisek L, Sejkorova I, et al. Multiple sclerosis and immune system biomarkers: Novel comparison in glatiramer acetate and interferon beta-1a-treated patient groups. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;53:103082-.
2. NHI. Multippel sklerose (MS), en oversikt NHI.no2021 [updated 07.10.2021; cited 2023 17.04]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/multippel-sklerose/multippel-sklerose-oversikt/?page=all&hp=true>.
3. Pitteri M, Magliozzi R, Nicholas R, Ziccardi S, Pisani AI, Pezzini F, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory profile of cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2022;28(5):768-77.
4. Kronzer VL, Bridges SL, Davis JM. Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evol Appl*. 2021;14(3):629-33.
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
7. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(S199):29-36.
8. Lea T. Immunologi og immunologiske teknikker. 3. utg. ed. Bergen: Fagbokforl.; 2006.
9. Hato T, Dagher PC. How the Innate Immune System Senses Trouble and Causes Trouble. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1459-69.
10. Eiz-Vesper B, Schmetzer Helga M. Antigen-Presenting Cells: Potential of Proven und New Players in Immune Therapies. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(6):429-31.

11. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):137-54.
12. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*. 2018;48(2):202-13.
13. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.
14. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*. 2018;285(16):2944-71.
15. Kopitar-Jerala N. The Role of Interferons in Inflammation and Inflammasome Activation. *Front Immunol*. 2017;8:873-.
16. Dostert C, Grusdat M, Letellier E, Brenner D. The TNF Family of Ligands and Receptors: Communication Modules in the Immune System and Beyond. *Physiol Rev*. 2019;99(1):115-60.
17. Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-95.
18. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;32:121-30.
19. Omary MB, Coulombe PA, McLean WHI. Intermediate Filament Proteins and Their Associated Diseases. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2087-100.
20. Høglund RA, Maghazachi AA. Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World J Exp Med*. 2014;4(3):27-37.
21. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):7-35.
22. Ponath G, Park C, Pitt D. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:217-.
23. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808-17.
24. Zhang H, Alberts E, Pongratz V, Mühlau M, Zimmer C, Wiestler B, et al. Predicting conversion from clinically isolated syndrome to

- multiple sclerosis—An imaging-based machine learning approach. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101593-.
25. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatr Ars.* 2015;52(Suppl 1):S1-11.
26. NHI. Ulike former for MS (multippel sklerose) NHI.no2021 [updated 07.10.2021; cited 2023 17.04]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/multippel-sklerose/multippel-sklerose-ulike-former/>.
27. Mutukula N, Man Z, Takahashi Y, Iniesta Martinez F, Morales M, Carreon-Guarnizo E, et al. Generation of RRMS and PPMS specific iPSCs as a platform for modeling Multiple Sclerosis. *Stem Cell Res.* 2021;53:102319-.
28. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol.* 2020;11:152-.
29. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:726-.
30. Brändle SM, Obermeier B, Senel M, Bruder J, Mentele R, Khademi M, et al. Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(28):7864-9.
31. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765-79.
32. NHI. Behandling av MS (multippel sklerose) NHI.no 2021 [updated 07.10.2021; cited 2023 17.04]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/multippel-sklerose/multippel-sklerose-behandling/>.
33. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):264-72.
34. Feng JJ, Ontaneda D. Treating primary-progressive multiple sclerosis: potential of ocrelizumab and review of B-cell therapies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;7:31-45.

35. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2021;289(6):771-91.
36. Abbasirad F, Shaygannejad V, Hosseininasab F, Mirmosayyeb O, Mahaki B, Moayedi B, et al. Significant immunomodulatory and hepatoprotective impacts of Silymarin in MS patients: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *International immunopharmacology*. 2021;97:107715.
37. Krueger J, Issa ME, Milhalcioiu C, Santinon F, Larrivee B, Kremer R, et al. Hydroxychloroquine. *PloS one*. 2021;16(6):e0251731.
38. Zurawski J, Glanz BI, Chua A, Lokhande H, Rotstein D, Weiner H, et al. Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:98-103.
39. Arneth B, Kraus J. Experimental laboratory biomarkers in multiple sclerosis. *Wien Med Wochenschr*. 2022;172(15-16):346-58.
40. 5.1. Biomarkører (blod, urin, vev) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakreft-handlingsprogram/markorer/biomarkorer-blod-urin-vev>.
41. Paul A, Comabella M, Gandhi R. Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(3).
42. Teunissen CE, Malekzadeh A, Leurs C, Bridel C, Killestein J. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis--the long road to clinical application. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):585-96.
43. Xu C, Wu Y, Liu N. Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective. *Inflammopharmacology*. 2022;30(2):385-96.
44. Cappellano G, Vecchio D, Magistrelli L, Clemente N, Raineri D, Barbero Mazzucca C, et al. The Yin-Yang of osteopontin in nervous system diseases: damage versus repair. *Neural Regen Res*. 2021;16(6):1131-7.
45. Ghafouri-Fard S, Honarmand K, Taheri M. A comprehensive review on the role of chemokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Metab Brain Dis*. 2021;36(3):375-406.
46. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and

- immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429.
47. Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. *Int Immunol.* 2021;33(12):723-9.
48. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163-89.
49. Jarczак D, Nierhaus A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(19):11740.
50. Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP, Brock TD. *Brock biology of microorganisms.* 13th ed. Boston, Mass: Pearson; 2012.
51. Ganji A, Monfared ME, Shapoori S, Nourbakhsh P, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Effects of interferon and glatiramer acetate on cytokine patterns in multiple sclerosis patients. *Cytokine.* 2020;126:154911.
52. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghghi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011;258(5):882-8.
53. Azzolini F, Gilio L, Pavone L, Iezzi E, Dolcetti E, Bruno A, et al. Neuroinflammation Is Associated with GFAP and sTREM2 Levels in Multiple Sclerosis. *Biomolecules.* 2022;12(2).
54. Zhao T, Su Z, Li Y, Zhang X, You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):201-.
55. Clark DP, Pazdernik NJ, McGehee MR. *Molecular biology.* Third edition. ed. London, San Diego: Elsevier/Academic Press; 2019.
56. Floro S, Carandini T, Pietroboni AM, De Riz MA, Scarpini E, Galimberti D. 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.
57. Cubas-Núñez L, Gil-Perotín S, Castillo-Villalba J, López V, Solís Tarazona L, Gasqué-Rubio R, et al. Potential Role of CHI3L1+ Astrocytes in Progression in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e972.

58. Carrillo-Ballesteros FJ, Oregon-Romero E, Franco-Topete RA, Govea-Camacho LH, Cruz A, Muñoz-Valle JF, et al. B-cell activating factor receptor expression is associated with germinal center B-cell maintenance. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):2053-60.
59. Kouchaki E, Akbari H, Mahmoudi F, Salehi M, Naimi E, Nikoueinejad H. Correlation of Serum Levels of Interleukine-16, CCL27, Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand, and B-cell Activating Factor with Multiple Sclerosis Severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2022;21(1):27-34.
60. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu C-M, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med*. 2005;201(2):195-200.
61. Puthenparampil M, Miante S, Federle L, Zanetta C, Toffanin E, Ruggero S, et al. BAFF is decreased in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis at clinical onset. *J Neuroimmunol*. 2016;297:63-7.
62. Mackay F, Tangye SG. The role of the BAFF/APRIL system in B cell homeostasis and lymphoid cancers. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(4):347-54.
63. Ho S, Oswald E, Wong HK, Vural A, Yilmaz V, Tüzün E, et al. Ocrelizumab Treatment Modulates B-Cell Regulating Factors in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(2):e200083.
64. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128(6):309-16.
65. Nevrovitenskapelig register og forskningsbiobank [Internet]. Oslo Universitetsykehus. [cited 24.05.2023]. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/nevroklinikken/forskning-og-utvikling-nevroklinikken/nevrovitenskapelig-register-og-forskningsbiobank>.
66. MultipleMS. Objectives MultipleMS.eu: Multiple MS; [cited 2023 10.05]. Available from: <https://www.multiplems.eu/objectives/>.
67. Marastoni D, Pisani AI, Schiavi G, Mazziotti V, Castellaro M, Tamanti A, et al. CSF TNF and osteopontin levels correlate with the

response to dimethyl fumarate in early multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221092124.

68. Abbasirad F, Shaygannejad V, Hosseininasab F, Mirmosayyeb O, Mahaki B, Moayedi B, et al. Significant immunomodulatory and hepatoprotective impacts of Silymarin in MS patients: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107715.

69. Ghaiad HR, Elmazny AN, Nooh MM, El-Sawalhi MM, Shaheen AA. Long noncoding RNAs APOA1-AS, IFNG-AS1, RMRP and their related biomolecules in Egyptian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Relation to disease activity and patient disability. *J Adv Res.* 2020;21:141-50.

70. Talbot J, Højsgaard Chow H, Mahler M, Buhelt S, Holm Hansen R, Lundell H, et al. Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and tissue damage in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;68:104209.

71. Bajrami A, Magliozzi R, Pisani AI, Pizzini FB, Crescenzo F, Marastoni D, et al. Volume changes of thalamus, hippocampus and cerebellum are associated with specific CSF profile in MS. *Mult Scler.* 2022;28(4):550-60.

72. Lucchini M, De Arcangelis V, Piro G, Nociti V, Bianco A, De Fino C, et al. CSF CXCL13 and Chitinase 3-like-1 Levels Predict Disease Course in Relapsing Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2023;60(1):36-50.

73. Marastoni D, Magliozzi R, Bolzan A, Pisani AI, Rossi S, Crescenzo F, et al. CSF Levels of CXCL12 and Osteopontin as Early Markers of Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(6).

74. Orsi G, Hayden Z, Cseh T, Berki T, Illes Z. Osteopontin levels are associated with late-time lower regional brain volumes in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):23604.

75. Orsi G, Cseh T, Hayden Z, Perlaki G, Nagy SA, Giyab O, et al. Microstructural and functional brain abnormalities in multiple sclerosis predicted by osteopontin and neurofilament light. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102923.

76. Bonnan M, Ferrari S, Courtade H, Money P, Desblache P, Barroso B, et al. No Early Effect of Intrathecal Rituximab in Progressive Multiple Sclerosis (EFFRITE Clinical Trial). *Mult Scler Int*. 2021;2021:8813498.
77. DiSano KD, Gilli F, Pachner AR. Intrathecally produced CXCL13: A predictive biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020;6(4):2055217320981396.
78. Petrou P, Kassis I, Ginzberg A, Hallimi M, Karussis D. Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Progressive Multiple Sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2022;11(1):55-8.
79. Nohejlova H, Kayserova J, Capek V, Toman T, Krsek P, Liba Z. Paediatric onset of multiple sclerosis: Analysis of chemokine and cytokine levels in the context of the early clinical course. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102467.
80. Novakova L, Axelsson M, Malmeström C, Zetterberg H, Blennow K, Svenningsson A, et al. NFL and CXCL13 may reveal disease activity in clinically and radiologically stable MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102463.
81. Fissolo N, Pappolla A, Rio J, Villar LM, Perez-Hoyos S, Sanchez A, et al. Serum Levels of CXCL13 Are Associated With Teriflunomide Response in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(1).
82. de Carvalho Jennings Pereira WL, Flauzino T, Alfieri DF, Oliveira SR, Kallaur AP, Simão ANC, et al. Immune-inflammatory, metabolic and hormonal biomarkers are associated with the clinical forms and disability progression in patients with multiple sclerosis: A follow-up study. *J Neurol Sci*. 2020;410:116630.
83. Maier S, Simu M, Hutanu A, Barcutean L, Voidazan S, Bajko Z, et al. Clinical Immunological Correlations in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab. *Brain Sci*. 2020;10(11).
84. Wu Q, Wang Q, Yang J, Martens JW, Mills EA, Saad A, et al. Elevated sCD40L in Secondary Progressive Multiple Sclerosis in Comparison to Non-progressive Benign and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021;13:11795735211050712.

85. Barro C, Healy BC, Saxena S, Glanz BI, Paul A, Polgar-Turcsanyi M, et al. Serum NfL but not GFAP predicts cognitive decline in active progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2022;13524585221137697.
86. Ayrignac X, Le Bars E, Duflos C, Hirtz C, Maleska Maceski A, Carra-Dallière C, et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci Rep*. 2020;10(1):10923.
87. Barro C, Healy BC, Liu Y, Saxena S, Paul A, Polgar-Turcsanyi M, et al. Serum GFAP and NfL Levels Differentiate Subsequent Progression and Disease Activity in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(1).
88. Högel H, Rissanen E, Barro C, Matilainen M, Nylund M, Kuhle J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler*. 2020;26(2):210-9.
89. Giarraputo J, Giamberardino S, Arvai S, Maichle S, Eckstein C, Newby LK, et al. Profiling serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in primary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2021;354:577541.
90. Niiranen M, Kontkanen A, Jääskeläinen O, Tertsunen HM, Selander T, Hartikainen P, et al. Serum GFAP and NfL levels in benign relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103280.
91. Loonstra FC, de Ruiter LRJ, Koel-Simmelink MJA, Schoonheim MM, Strijbis EMM, Moraal B, et al. Neuroaxonal and Glial Markers in Patients of the Same Age With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(2).
92. Pauwels A, Van Schependom J, Devolder L, Van Remoortel A, Nagels G, Bjerke M, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain in relation to disability worsening in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022;28(11):1685-96.
93. Liu C, Lu Y, Wang J, Chang Y, Wang Y, Chen C, et al. Serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis: A cohort study. *J Neurochem*. 2021;159(5):913-22.

94. Sharquie IK, Gawwam GA, Abdullah SF. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Surrogate Marker of the Activity of Multiple Sclerosis. *Medeni Med J*. 2020;35(3):212-8.
95. Saraste M, Bezukladova S, Matilainen M, Sucksdorff M, Kuhle J, Leppert D, et al. Increased serum glial fibrillary acidic protein associates with microstructural white matter damage in multiple sclerosis: GFAP and DTI. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102810.
96. Ruder J, Dinner G, Maceski A, Berenjano-Correa E, Müller AM, Jelcic I, et al. Dynamics of Inflammatory and Neurodegenerative Biomarkers after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18).
97. Camara-Lemarroy C, Silva C, Gohill J, Yong VW, Koch M. Serum neurofilament-light and glial fibrillary acidic protein levels in hydroxychloroquine-treated primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2023;30(1):187-94.
98. Ercan Z, Bilek F, Demir CF. The effect of aerobic exercise on Neurofilament light chain and glial Fibrillary acidic protein level in patients with relapsing remitting type multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103219.
99. Edwards KR, Kamath A, Button J, Kamath V, Mendoza JP, Zhu B, et al. A pharmacokinetic and biomarker study of delayed-release dimethyl fumarate in subjects with secondary progressive multiple sclerosis: evaluation of cerebrospinal fluid penetration and the effects on exploratory biomarkers. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102861.
100. Dönder A, Özdemir HH. Serum YKL-40 levels in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(9):795-8.
101. Lamancová P, Urban P, Mašlanková J, Rabajdová M, Mareková M. Correlation of selected serum protein levels with the degree of disability and NEDA-3 status in multiple sclerosis phenotypes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(11):3933-41.
102. Masvekar R, Phillips J, Komori M, Wu T, Bielekova B. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Myeloid and Glial Cell Activation Are Correlated With Multiple Sclerosis Lesional Inflammatory Activity. *Front Neurosci*. 2021;15:649876.

103. Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, Gascón-Giménez F, Medrano N, Castillo-Villalba J, et al. CSF chitinase 3-like-1 association with disability of primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5).
104. Oldoni E, Smets I, Mallants K, Vandeborgh M, Van Horebeek L, Poesen K, et al. CHIT1 at Diagnosis Reflects Long-Term Multiple Sclerosis Disease Activity. *Ann Neurol.* 2020;87(4):633-45.
105. Gil-Perotin S, Bernad L, Reddam S, Ferrer-Pardo C, Navarro-Quevedo S, Solís-Tarazona L. Patient's perspective in clinical practice to assess and predict disability in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18238.
106. Huss A, Otto M, Senel M, Ludolph AC, Abdelhak A, Tumani H. A Score Based on NfL and Glial Markers May Differentiate Between Relapsing-Remitting and Progressive MS Course. *Front Neurol.* 2020;11:608.
107. Fleischer M, Schuh H, Bickmann NM, Hagenacker T, Krüger K, Skripuletz T, et al. Anti-EBNA1 IgG titre is not associated with fatigue in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2022;56(3):236-45.