

Lægmandsrapport 2021

Formål

Det overordnede formål med dette projekt er at muliggøre en tidlig og sikker diagnose af den ødelæggende sklerose-sygdom, som ca. 600 danskere rammes af hvert år. Mere specifikt er det lykkedes os at – med afgørende støtte fra Scleroseforeningen – påvise, at *High Temperature Requirement serine protease A1* (HTRA1) og *Macrophage Migration Factor* (MIF) kan være gode biomarkører for at diagnosticere sklerose.

I det aktuelle projekt har vi, i samarbejde med Professor Jette Lautrup Frederiksen fra Rigshospitalet i København, fået adgang til rygmarvsvæske (CSF) fra patienter med det såkaldte *Clinically Isolated Syndrome* (CIS). Patienter med CIS har fået et sclerose-lignende angreb, men opfylder endnu ikke kravene til en diagnose. Nogle af CIS-patienterne får senere i livet sclerose, mens andre forbliver raske, og et afgørende spørgsmål er således; hvorfor forholder det sig sådan? Det er p.t. ikke muligt at se forskel på de CIS-patienter, der vil udvikle sclerose og dem, der ikke vil, men det tror vi, at vi kan lave om på.

De CSF-prøver fra CIS-patienter, som vi fik adgang til, er fra en så kaldet "follow-up" studie over 5 år, hvor det er kendt hvilke af patienterne, der har fået diagnosticeret sclerose under denne periode. I dette projekt ville vi også undersøge hvilke celler i menneskehjernen der laver og udskiller de to proteiner, MIF og HTRA1.

Det fører frem til projektets to hypoteser:

1. Ved hjælp af de to biomarkører MIF og HTRA1 er det muligt, at forudsige hvem af de patienter som får CIS, der over tid får sclerose.
2. Flere forskellige celletyper i hjernen danner både HTRA1 og MIF.

Metode

For analyse af (CSF) har vi brugt *enzyme-linked immunosorbent assay ELISA*. For analyse af MIF og HTRA1 i human hjerne brugtes immunokemi på snit af human hjerne, prøver som vi har erhvervet i samarbejde med Professor Frantz Rom Poulsen, afdeling for neurokirurgi, Odense Universitetshospital.

Resultater

Ved vores undersøgelser af CSF-prøverne fandt vi at:

- MIF allerede var lavt i alle patienter med CIS, præcis som hos de patienter som har Relapsing Remitting MS (RRMS), en tidlig fase af sclerose-sygdommen.
- De CIS patienter som senere fik sclerose allerede havde højere niveauer af HTRA1, end de som ikke fik det.
- HTRA1 ikke er så høj hos CIS-patienter, som ved RRMS, men resultaterne er ikke helt signifikante.
- Der er flere forskellige celler, der danner både MIF og HTRA1.

- Astrocytter og nogle neuroner danner begge dele, men modne oligodendrocytter danner også MIF.

Diskussion

Hos CIS-patienter var MIF allerede lavt i forhold til raske kontroller og på niveau med dem, der for nyligt var blevet diagnosticeret med sclerose. De processer som er ansvarlige for forandringer i MIF, sker derfor sandsynligvis meget tidligere i sygdomsforløbet. Hvorfor MIF mindsker, er derfor stadig uklart.

HTRA1 gav mere spændende resultater; de patienter, som senere fik sclerose, havde allerede øgede HTRA1 niveauer. Spredningen er ganske stor, det der kunne være forårsaget af at patienterne er i forskellige faser i sygdomsprogressionen.

Disse resultater giver os mod på at fortsætte vores undersøgelser af CIS-prøver, da resultaterne peger imod at det allerede ved det første CIS-angreb sandsynligvis er muligt at forudsige, hvem der vil udvikle sclerose og hvem der ikke vil gøre det.

Det er også lykkedes os at identificere hvilke celler, som udtrykker MIF og HTRA1. Det viser sig at være flere forskellige typer af nerveceller. Astrocytter producerer mest af begge proteiner, men også neuroner og oligodendrocytter producerer både MIF og HTRA1.

Da vi sammenlignede vores resultater med dem fra en anden undersøgelse, viste det sig at det er en ny type af oligodendrocytter, der producerer MIF og HTRA1. Denne type oligodendrocytter blev først beskrevet i 2019 og er involveret i immunforsvaret.

Perspektiver

Vores hidtidige resultater er meget lovende, og peger os tydeligt imod hvordan de to proteiner kunne anvendes til at få identificeret hvilke, der risikerer at udvikle sclerose før sygdomsforløbet er påbegyndt. Det ville være meget afgørende for alle dem, der er i risikozonen. Tidlig diagnose er nøglen til at bremse sygdommen, til gavn for både de personer der måske ikke behøver gennemlide et sclerose-forløb og alle deres pårørende. Vores studie har desuden allerede givet nye oplysninger om de grundlæggende sygdomsmekanismer, til gavn for alle scleroseforskere og -behandlere.