

Tutkimus

Huomio MS-taudin aiheuttamiin aivokuoren ongelmiin

Vuosittaisen ECTRIMS-kokouksen pääluento keskittyi aivokuoren ongelmiin. Nämä harmaan aivoaineen vauriot ovat saaneet ansaitsemansa huomion vasta viime vuosina, vaikka vaurioilla on suuri rooli potilaiden voinnissa.



Tällä palstalla kerrotaan MS-tautia ja harvinaisia neurologisia sairauksia koskevista tutkimuksista. MS-tutkimusten osalta palstaa toimittaa LL, neurologian erikoislääkäri Juhani Multanen.

Euroopan MS-tutkijoiden ja neurologien järjestyksessään 33:s vuosittainen ECTRIMS-kokous pidettiin lokakuun lopulla Pariisissa. Seitsemättä kertaa mukana oli myös Amerikan mantereen vastaava organisaatio. Tarjolla oli useita lyhyitä tutkimusraportteja, asiantuntijaluentoja ja uutisia sekä perustutkimuspuolelta että lääkerintamalta. Pääluento keskittyi aivokuoren ongelmiin.

ECTRIMS-luennon piti tällä kertaa itävaltalainen neuroimmunologian professori **Hans Lassmann**. Hänen esityksensä käsitteli erityisesti MS-taudin aiheuttamia aivokuoren alueen ongelmia. Lassmannin mukaan nämä harmaan aivoaineen vauriot on tunnistettu ensi kerran jo reilu vuosisata sitten, mutta ansaitsemansa huomion ne ovat saaneet vasta viime vuosina. Tänä päivänä tiedämme, että aivojen magneettikuvista voidaan päätellä vain osa siitä, mitä kudostasolla tapahtuu. Juuri aivokuoren vauriot näkyvät heikommin kuin klassiset valkean aineen muutokset. Kuitenkin näillä on merkittävä rooli potilaiden vointiin sekä taudinkulkuun.

Lassmann toi esiin todisteita, joiden mukaan aivokuoren vaurio syntyy ja etenee eri tavalla kuin valkean aineen klassiset tulehdusmuutokset, MS-plakit.

Toisaalta aivokuoren ongelmat näyttäisivät olevan sidoksissa magneettikuvissa normaalilta näyttävän, mutta kudostasolla vioittuneen valkean aineen ongelmien kanssa.

Valkean aineen MS-plakit syntyvät nykykäsityksen mukaan verenkierron kautta välittyvinä tulehdusaaltoina. Aivokuorivaurion osalta sen sijaan on viitteitä siitä, että tulehdusreaktio siirtyy aivokalvoissa lymyilevien tulehdussoluryvästymien kautta aivokudokseen. Tämä tulehdusreaktio saa puolestaan solutasolla aikaan hermosolujen energia-aineenvaihdunnan ongelmia. Seurauksena on hermosolujen toiminnallisia ongelmia korreloiden potilaiden oireisiin. Pitkään jatkuessaan solujen energiatehtaina toimivat mitokondriot vaurioituvat pysyvästi ja solujen elinkaari lyhenee.

Etenevän soluvaurion seurauksena on ajan myötä pysyväksi jääviä neurologisia oireita. Näitä MS-taudin aiheuttamia aivokuoren vaurioon liittyviä ketjumekanismia voimme tätä nykyä hallita hoidollisesti vain osittain. Ongelmana on myös vaurioiden tunnistaminen ja etenemisen seuraaminen. Professori Lassmannin mukaan nämä asiat ovatkin MS-taudin menestyksellisen hoidon tärkeimpiä tulevaisuuden haasteita.



Ehdotus MS-diagnoosin kriteerien uudistamiseksi

Katalonian MS-keskuksen johtaja **Xavier Montalban** esitteli Pariisissa ECTRIMS:n ja EAN:in (European Neurological Association) yhteiset MS-taudin hoitolinjaukset. Kotimaisen Käypä hoito -suositusten tapaan näiden suositusten tavoitteena on auttaa neurologien päätöksentekoprosesseja. Linjaukset koskevat MS-taudin lääkehoidon aloitusta, hoitovasteen seuranta, hoidon vaihtoa ja lopetusta sekä hoidollisia erityistilanteita, etenkin raskausaika.

Hoitolinjausten pohjalla oleva näytön aste oli arvioitu erikseen jokaisen kohdan osalta. Ohjeistuksessa oli muutamia keskeisiä pääviestejä. Ensinnäkin lääkehoidon aloitus tulee toteuttaa vain keskuksissa, joissa on asianmukaiset mahdollisuudet potilaiden kliiniseen, verikokein ja myös kuvantaen tapahtuvaan seurantaan. Hoidon varhainen aloitus on tärkeää, mutta lääkevalintaan aaltomaisessa MS-taudissa suositus ei ota yksityiskohtaisemmin kantaa. Sen sijaan suositus kehottaa valitsemaan hoidon huomioden sairauden aktiivisuuden, muut mahdolliset sairaudet ja potilaskohtaiset tekijät sekä käytössä olevien lääkkeiden ominaisuudet.

Hoidon seurantasuosituksien osalta ohjeistus on hyvin samankaltainen kuin oma Käypä hoito -suosituksemme, myös aivojen kuvantamisen suhteen. Tehokkaiden lääkkeiden osalta hoitolinjaukset varoittaa hoidon

lopetukseen liittyvästä sairauden aktivaatoriskistä.

Raskausmahdollisuus tulisi huomioida nuoria naisia hoidettaessa. MS-taudin kulkuun vaikuttavista lääkkehoidoista voidaan hoitolinjauksen mukaan käyttää beetainterferoneja ja glatirameeriasetaattia, kunnes raskaudesta on positiivinen. Tarkkaan valikoiduissa tapauksissa – aktiivisen taudin yhteydessä – voidaan lääkehoitoa jatkaa läpi raskauden. Tältä osin näytön taso oli kuitenkin kirjattu heikoksi.

Kokouksessa esiteltiin myös ehdotus MS-diagnoosin tekemiseen käytettyjen McDonaldin kriteerien uudistamiseksi. Oleellisin muutos aiempaan olisi se, että vaatimus sairauden aiheuttamasta ajallisesti hajapaksuudesta tulehduksesta voitaisiin korvata selkäydinnesteestä tehtävällä analyysillä. Jos selkäydinnesteessä havaittaisiin MS-taudille tyypillinen olioklonaalista alajaokkeita sisältävä tulehduslöydös, riittäisi tämä yhdessä aivojen magneettikuvalöydöksen ja yksittäisen kliinisen oirejakson kera diagnoosin asettamiseen. Espanjassa tehdyn seurantatutkimuksen perusteella tämä vastasi diagnostisen herkkyyden ja täsmällisyyden osalta nykykriteerejä, jossa MS-diagnoosin lopullisena edellytyksenä on siis ollut joko seurannassa tapahtuva aivojen magneettikuvauslöydöksen muuttuminen tai uusi oirejakso. Näin vältettäisiin myös hoidon aloitukseen liittyvää turhaa viivettä.

MS-lääkehoidon ajoituksesta ristiriitaisia havaintoja

Australialainen neurologian professori **Tomas Kalincik** päivitti aaltomaisen MS-taudin lääkehoidon uusia tuulia ja esitteli MSBase-potilasrekisteristä kerättyihin tietoihin perustuvan tutkimuksen tuloksia.

Tutkimuksessa verrattiin alemtutsumabin, natalitsumabin ja fingolimodin tehoa ensilinjassa käytettyyn ja teholtaan heikommiksi luokiteltuihin valmisteisiin. Tutkimuksessa todettiin, että jos tehokkaamman kategorian valmisteita käytettiin neljän vuoden kuluessa diagnoosista, tällä saavutettiin liki tuplasti parempi suojavaikutus tulevia pahenemisvaiheita

kohtaan kuin ensilinjan tuotteilla. Tehokkaammaksi luokitellut hoidot lisäsivät myös oirekuvan lievittymisen todennäköisyyttä.

Sen sijaan hivenen yllättävää oli, ettei tutkijoiden havaintojen mukaan alemtutsumabin, natalitsumabin tai fingolimodin aloitusajankohdalla ollut vaikutusta potilaiden myöhempään seurannassa ilmaantuvaan pysyvään neurologiseen haittaan. Tutkimuksessa ei näet havaittu mitään oleellista eroa tässä suhteessa eri potilasryhmissä, oli tehokkaamman kategorian hoito aloitettu vain alle neljä vuotta tai vasta yli kuuden vuoden kuluttua diagnoosista. ●

Neurofilamenteista odotettu apu hoidon seurantaan

Lääkehoidon seurantaan on kipeästi kaivattu potilaiden kliinisen tilanteen ja aivojen magneettikuvien ohella myös muita keinoja. Tässä suhteessa ollaan vihdoinkin läpimurron kynnyksellä. Hermosolujen viejähaarakkeiden tukirakenteiden pääraaka-aine, neurofilamentti, on näet lupaava kandidaatti uudeksi seurantaparametriksi. Kun hermosäikeitä vaurioituu, vapautuu mitattavia määriä neurofilamenttikappaleita selkäydinnesteeseen ja edelleen verenkiertoon. Tuore monikeskustutkimus on lisäksi osoittanut, että seerumista mitattavat tasot korreloivat hyvin keskushermostossa esiintyviin määriin.

ECTRIMS-kokouksessa italialainen professori **Maria Pia Sormani** esitteli FREEDOMS-tutkimuksen yhteydessä tehdyn analyysin neurofilamenttitason merkityksestä hoitovasteen seurannassa. Kyseinen tutkimus selvitti aikanaan fingolimodin tehoa aaltomaisessa MS-taudissa lumevalmisteseen nähden. Fingolimodi oli merkittävästi lumevalmistetta parempi sekä sairauden pahenemisvaiheita estäen että toisaalta uusien magneettikuvausmuutosten todennäköisyyttä vähentäen. Nyt julkistetussa työssä havaittiin, että myös neurofilamenttitasot laskivat selvästi kuuden kuukauden kohdalla fingolimodihoidon saaneilla.

Erityisen mielenkiintoista oli se, että kuuden kuukauden hoidon jälkeen mitatut neurofilamenttita-

sot korreloivat hyvin myöhemmin kahden vuoden kohdalla tehtyyn aivojen magneettikuvauslöydökseen ja samalla arvioituun potilaiden vointiin. Lisäksi kuuden kuukauden neurofilamenttitasot ennustivat samassa ajassa tapahtunutta aivojen plakkikuorman muutosta paremmin jatkossa kahden vuoden seuranta-aikana ilmaantuvaa aivoatrofiaa.

Professori Sormani pitääkin järkevänä, että neurofilamenttitasoa mitattaisi tulevissa lääketutkimuksissa osana hoidon tehon arviota. Menetelmä voisi tulevaisuudessa tarjota mahdollisuuden myös tavanomaisessa potilastyössä muuten vaikeasti havaittavan hermokudoksen vaurion seurantaan taudin tulehduksellisen ilmiönsä rinnalla. ●

*”Neurofilamentti,
on lupaava
kandidaatti uudeksi
seurantaparametriksi.”*

Otsanimodi muokkaa lymfosyyttien toimintaa

Lääkehoidon rintamalla ECTRIMS-konferenssissa ei tällä kertaa saatu nauttia parin viime vuoden kaltaisista läpimurto uutisista. Yksi uusista esillä olleista tulokkaista oli otsanimodi, selektiivinen S1P-reseptorimodulaattori. Se eroaa markkinoilla jo olevasta fingolimodista lähinnä reseptorispesifisyytensä osalta.

S1P-modulaattorit vaikuttavat solujen pinnalla olevaan S1P-reseptoriin, joita on muun muassa valkosoluissa. Valmisteryhmän päävaikutuksen MS-taudissa katsotaan liittyvän juuri lymfosyyttien toiminnan muokkaukseen. Lymfosyytit kulkevat osana normaalia solusykliä verenkierrosta lymfaattiseen järjestelmään ja sen myötä imusolmukkeisiin ja edelleen takaisin verenkiertoon S1P-reseptorin avustamana. Lääkevaikutus estää solujen siirtymisen pois imusolmukkeista ja salpaa näin lymfosyyttejä verenkierron ulkopuolelle.

Otsanimodin vaikutus S1P-reseptoreihin on siis edeltäjänsä kohden tumpi. Sen myötä tavoitteena on ollut erityisesti sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten eliminointi. Kokouksessa esiteltiin valmisteella tehty faasi 3-tutkimus, jossa sen osoitettiin estävän uusia pahenemisvaiheita ja aivojen magneettikuvausmuutoksia viikoittain lihaksensisäisesti annosteltua beetainterferoni 1a:ta tilastollisesti merkittävästi paremmin. Otsanimodi ei aiheuttanut merkittäviä sydänongelmia, eikä infektioitakaan ollut sen enempää kuin beetainterferonihoidon saaneilla. Osalla otsani-

modihoito nosti kuitenkin maksa-arvoja.

Kokouksessa oli esillä myös lakinimodilla tehty tutkimus, jossa pyrittiin osoittamaan valmisteen tehoa aaltomaista MS-tautia sairastavien seurannassa kertyvään pysyvään haittaan. Lakinimodilla uskotaan olevan tulehdusta hillitsevän vaikutuksen ohella myös hermosoluja suojaavia ominaisuuksia. Valmisteen on jo aiemmin osoitettu jonkin verran vähentävän sairauden pahenemisvaiheita ja myös mahdollisesti etenevän haitan todennäköisyyttä. Tähän tutkimusnäyttöön pohjaava myyntilupa-anomus hylättiin kuitenkin uusintakäsittelyn jälkeen alkuvuodesta 2014 pääosin eläinkokeissa todetun syöpärisän lisäyksen vuoksi.

Nyt tehdyssä tutkimuksessakin oli ongelmia. Kahdesta hoitoannoksesta suurempaan liittyi kardiovaskulaarisia haittoja, jonka vuoksi tämän hoitoryhmän osalta tutkimus keskeytyi. Myös muita keskeytyksiä oli harmillisen paljon. Kun lisäksi lumeryhmässäkin reilun vuoden seuranta-aikana vain pienellä osalla potilaista oirekuva eteni, ei eroa aktiivilääkkeen hyväksi voitu havaita. Sen sijaan aiempien tutkimushavaintojen mukaisesti todettiin, että lakinimodia käyttävillä aivokudoksen kato oli seuranta-aikana merkittävästi vähäisempää kuin lumehoitoa saaneilla verrokeilla. Valmisteella on edelleen menossa tutkimus ensisijaisesti etenevää MS-tautia sairastavilla. Tämä täsmentää tuotteen lopullista roolia mahdollisena MS-lääkkeenä. ●

ECTRIMS



Teksti ECTRIMS-kokouksen vapaa-aikatilan seinällä.

Kansainvälinen yhteistyö auttoi löytämään uuden harvinaisen tautigeenin

Uudet työkalut kansainvälisessä tutkimusyhteistyössä veivät perinnöllisen neuropatian tautigeenin jäljille. Maailmalta selvisi nopeasti useampia perheitä, joissa potilailla oli samantyyppiset oirekuvat ja samantyyppiset geenivirheet.

Erilaisia harvinaisia sairauksia on jopa 8 000. Neurologiset sairaudet ovat suuri ryhmä harvinaissairauksien kirjossa, ja usein geenivirheiden aiheuttamia. Näitä geenivirheitä on lukuisissa eri geneeissä, mikä hankaloittaa ja jopa estää tarkan diagnoosin löytymistä, etenkin jos kyseessä olevaa tautigeeniä ei ole vielä edes tunnistettu. Seuraavassa on kertomus siitä, kuinka uudet työkalut kansainvälisessä tutkimusyhteistyössä auttoivat löytämään uuden perinnöllisen neuropatian tautigeenin.

Tutkimusryhmämme Helsingin yliopistossa käyttää uuden sukupolven geenitutkimusmenetelmiä uusien tautigeenien ja geenivirheiden tunnistamiseen ja tutkimiseen. Aiempina vuosikymmeninä uuden tautigeenin tunnistamiseen tarvittiin isoja sukuaineistoja, joissa tautia sairastavien ja sairastamattomien perimää voitiin verrata toisiinsa, ja vuosien työn tuloksena löytää perimästä alue, jolla geenivirhe sijaitsee. Nykyisillä menetelmillä voimme tutkia hetkessä yksittäisen potilaan perimän, ja yrittää sieltä tunnistaa sairauden aiheuttaman geenivirheen. Helpossa tapauksessa löydämme geenivirheen jostakin geenistä, jonka jo tiedetään olevan kyseisen sairauden taustalla. Ongelma seuraa siitä, jos löydämme mahdollisen geenivirheen geenistä, jota kukaan ei vielä ole tunnistanut tautigeeniksi.

Löydöksen vahvistamiseksi tarvitsimme josta-

kin toisesta suvusta potilaan tai potilaita, joilla olisi samankaltainen oirekuva ja geenivirhe samassa geenissä. Mutta jos kyse on erittäin harvinaisesta tautigeenistä, voi olla ettei tutkimusryhmämme koskaan enää satu kohtaamaan vastaavaa potilasta.

Tutkiessamme erään suomalaisen perheen potilaiden perimää, törmäsimme mahdollisiin geenivirheisiin geenissä nimeltä MCM3AP. Henkilöt sairastivat lapsuusiässä alkanutta aksonaalista polyneuropatiaa eli monihermosairautta. Tiedekirjallisuudesta löytyi pieniä viitteitä siitä, että MCM3AP voisi liittyä neuropatiaan, mutta se ei ollut lainkaan varmaa. Avuksi tuli uusi työkalu, jolla harvinaisia sairauksia selvittävät lääkärit ja tutkijat voivat saada yhteyden toisiinsa internetin välityksellä.

Tutkimusryhmässämme työskentelevä neurologiaan erikoistuva lääkäri **Emil Ylikallio** kirjautui palveluun nimeltä Genematcher, ja ilmoitti sinne, että meillä on kiinnostus MCM3AP-geeniin. Mitään muita tietoja ei tässä vaiheessa tarvinnut antaa. Mikäli joku muu tutkija missään päin maailmaa oli myös ilmaissut palveluun kiinnostuksensa samaan geeniin, tulisimme saamaan järjestelmästä sähköpostin, joka mahdollistaisi yhteydenoton näihin toisiin tutkijoihin. Näin kävikin ja saimme viestit, joissa kävi ilmi, että sekä Australiassa että Hollannissa oli kiinnostusta MCM3AP-geeniin.

Innostus kasvoi suureksi, kun molempien maiden tutkijat kertoivat potilaidensa sairastavan nimenomaan aksonaalista neuropatiaa. Saimme myös muutamien muun kontaktin, mutta heidän potilaillaan oli jokin aivan muu sairaus. Jatkoimme löydöksen löytämistä australialaisten ja hollantilaisten kanssa, ja myöhemmin löytyi lisää potilaita myös Turkista ja Kanadasta. Näin meillä oli viisi perhettä kasassa ympäri maailman, joissa potilailla oli samantyyppiset oirekuvat ja samantyyppiset geenivirheet MCM3AP-geenissä, joten pystyimme vahvistamaan tämän geenin uudeksi harvinaiseksi tautigeeniksi.

Julkaisimme löydöksen, ja heti saksalainen tutkimusryhmä raportoi kolme muuta perhettä Saksasta, USA:sta ja Englannista, joissa myös oli aksonaalista neuropatiaa sairastavia potilaita ja MCM3AP tautigeeniä.

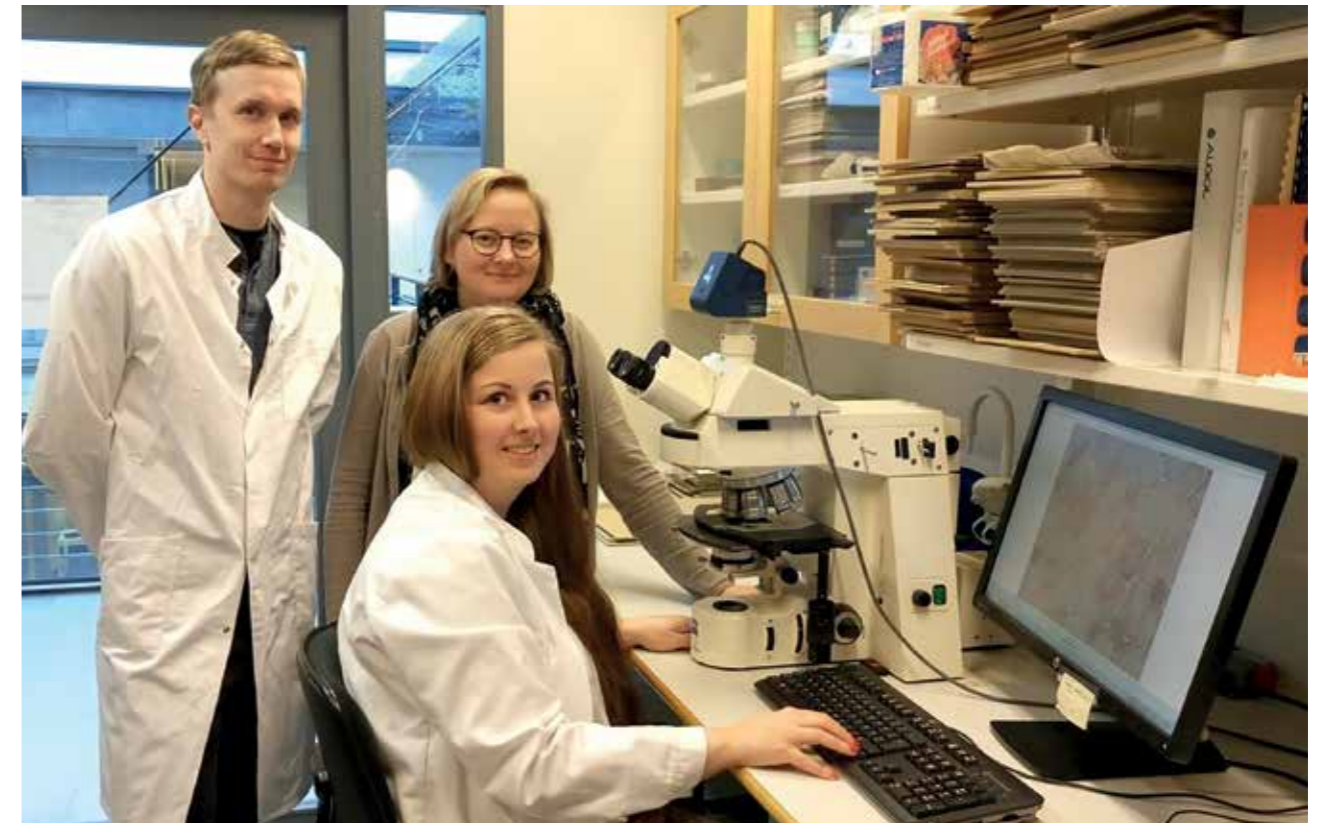
Aksonaalinen neuropatia johtuu ääreishermoston hermosolujen viejähaarakeiden eli aksonien rappeutumisesta. Pitkät vialliset aksonit eivät välitä hermoimpulsseja kohdekudoksiin, ja seurauksena on jalkojen ja käsien pienten lihasten surkastuminen. Aksonaalisen neuropatian tautigeenejä tunnetaan kymmeniä, ja ne kaikki liittyvät pitkille aksoneille elintärkei-

siin toimintoihin. MCM3AP:n todennäköinen tehtävä on lähetti-RNA:n kuljetus tumasta solulimaan. Solun tumassa sijaitsee perimä ja geenimme, jotka ohjaavat solussa tarvittavien proteiinien tuotantoa. ”Proteiinitehtaat” kuitenkin sijaitsevat solulimassa, joten geenit pitää tumassa ensin lukea viestinviejiksi eli lähetti-RNA:iksi, jotka kuljetetaan solulimaan ohjeiksi proteiinien tuotannolle.

MCM3AP-geenin virheet ilmeisesti häiritsevät näiden lähetti-RNA:iden kuljetusta, joilloin aksoneissa tarvittavia proteiineja ei pystytä valmistamaan tarpeeksi. Tutkijakoulutettava **Rosa Woldegebriel** tutkii ryhmässämme parhaillaan tätä mahdollista tautimekanismia, ja yrittää kehittää keinoja, joilla virheellisen MCM3AP:n haittavaikutuksia voisi vähentää. RNA-aineenvaihdunnan ongelmat ovat syinä myös monissa muissa neurologisissa sairauksissa, joten kaikki saatava lisätieto voi osoittautua hyödylliseksi muidenkin sairauksien hoidossa. ●

HENNA TYYNISMAA, apulaisprofessori, Helsingin yliopisto
EMIL YLIKALLIO, kliininen tutkijatohtori
ROSA WOLDEGEBRIEL, tutkijakoulutettava

HELSINGIN YLIOPISTO



Rosa Woldegebriel (edessä), Emil Ylikallio ja Henna Tynnismaa etsivät uusia tautigeenejä ja geenivirheitä.