

PET-kuvantaminen voi auttaa ennustamaan MS-taudin etenemistä ja hoitovastetta



Marcus Sucksdorff
LT, Neurologian erikoislääkäri
yks Neurokeskus ja Turun valtakunnallinen PET-keskus

Smouldering inflammation in multiple sclerosis – A PET imaging study on prediction of disease progression and effects of treatment

Väitös 12.1.2024 Turun yliopisto.

Vastaväittäjänä toimii professori Pentti Tienari (Helsingin yliopisto) ja kustoksena professori Laura Airas (Turun yliopisto).

Olen neurologian erikoislääkäri ja työskentelen Tyksin Turunmaan sairaalan neurologian poliklinikalla. Aloitin erikoistuvana lääkärinä vuonna 2013, kliinisen työn ohella, tekemään tutkimustyötä MS-taudin parissa Turun PET-keskuksessa. Ajan saatossa tutkimusprojektista muotoutui kolme vertaisarvioitua julkaisua, niihin perustuva väitöskirja ja tohtorin tutkinto tammikuussa 2024.

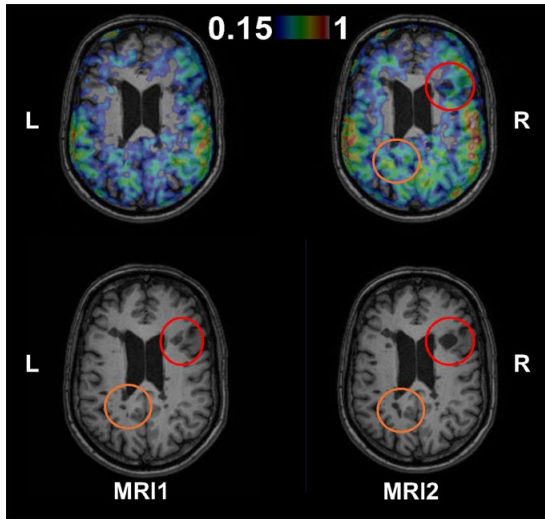
MS-tauti on yleisin nuorten aikuisten tulehduksellinen, keskushermostoa rappeuttava autoimmuunisairaus. MS-taudille on tunnusomaista valkosolujen, erityisesti T- ja B-lymfosyyttien hakeutuminen verenkierrasta keskushermostoon, muodostaen siellä tulehduspesäkkeitä. Tulehdusreaktio aiheuttaa hermosoluja ympäröivän myeliinivaipan tuhoutumista sekä itse hermosolujen viejähaarakkeiden, aksonien, vaurioitumista. Tämän tautiprosessin seurauksena hermoimpulssien kulku hidastuu tai estyy kokonaan aiheuttaen erilaisia neurologisia oireita. Suomessa arvioidaan olevan noin 13 000 MS-tautia sairastavaa henkilöä.

Valtaosalla MS-tauti alkaa aaltomaisena tautimuotona, jossa esiintyvien pahenemisvaiheiden vakavuutta ja esiintymistiheyttä voidaan tehokkaasti vähentää nykyisillä MS-taudin lääkityksillä. Näiden lääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu autoreaktiivisten valkosolujen pääsyn estämiseen

verenkierrasta keskushermostoon. Suurella osalla potilaista tauti kuitenkin etenee vuosien saatossa, jolloin toimintakykyä heikentäviä oireita kertyy yhä enenevästi pahenemisvaiheista riippumatta.

Tähän etenevään tautimuotoon ei ole käytettävissä lääkitystä, joka estäisi tehokkaasti taudin taasta etenemistä. Neuropatologisissa tutkimuksissa on etenkin etenevää MS-tautia sairastavilla havaittu paikallisten tulehduspesäkkeiden lisäksi diffuusia tulehdusta pesäkkeiden ulkopuolellakin. Tämän diffuusin keskushermostotulehduksen ja siihen olennaisesti liittyvän mikroglia-solujen aktiivisuuden on osoitettu olevan hermoston kroonista rappeutumista edistävä tekijä MS-taudissa sekä muissa keskushermoston rappeumasairauksissa.

Mikroglia-solujen aktiivisuutta voidaan mitata positroniemissiotomografialla (PET) käyttämällä radioaktiivista [¹¹C]PK11195-merkkiainetta. Poikittaisten PET-kuvantamistutkimusten ja neuro-



Kuva havainnollistaa miten mikrogliaallinen aktiviteetti lisääntyy ympyröityjen MS-leesioiden reuna-alueilla vuoden seurannan aikana. Kyseessä on 54 vuotias etenevää MS-tautia sairastava nainen. EDSS pisteytys nousi seurannan aikana 6.0:sta 6.5:en.

van logistisen regressioanalyysin avulla. Taudin pahenemisvaiheista riippumatta malli ennusti taudin etenemistä 55 %:n herkkyydellä ja 95 %:n tarkkuudella. Tutkimuksessa kontrolloitiin huolella sekoittavat tekijät, kuten lääkitys, sukupuoli, ikä ja taudin kesto. Kyseessä oli ensimmäinen tutkimus, jossa osoitettiin aivojen mikrogliaisolujen aktiivisen fenotyypin ennustavan MS-taudin myöhempää etenemistä, mikä osoittaa kyseisen mikrogliafenotyypin haitallisuuden.

Valitettavasti etenevän MS-taudin hoito on edelleen haastavaa eikä tehokkaita hoitomuotoja ole kliinisessä käytössä. Tämän vuoksi aktiivinen tutkimus etenevän MS-taudin tautimekanismien ymmärtämiseksi ja siten tulevaisuudessa hoitomuotojen löytämiseksi tälle potilasryhmälle on ensisijaisen tärkeää. On huomioitava, että tällä hetkellä markkinoilla olevat MS-taudin hoidossa käytettävät lääkevalmisteet ovat proteiinikooltaan suuria, eivätkä todennäköisesti merkittävässä määrin läpäise keskushermostoa suojaavaa ehhää veriaivoestettä. Etenevässä MS-taudissa nähdään harvemmin merkkejä veriaivoesteen vauriosta, joten tämä diffuusi keskushermostotulehdus ja siihen olennaisesti liittyvä mikrogliaisolujen aktiivisuus ehjän veriaivoesteen sisällä ei ole käytössä olevien lääkitysten ulottuvilla. Tämä on mahdollinen selitys sille, miksi MS-tautiin kehitettyjen lääkkeiden hoitovasteet ovat jääneet vaatimattomiksi etenevässä MS-taudissa. Aktivoituneiden mikrogliaisolujen tutkiminen PET-kuvantamista hyödyntämällä odotetaan tulevaisuudessa olevan merkitystä etenevään MS-tautiin kohdennettavan lääkekehityksen mahdollisena biomarkkerina.

Väitöskirja yliopiston julkaisuarkistossa:
<https://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-9530-1>

patologisten tutkimusten perusteella tiedetään, että mikrogliaisolujen suurempi aktiivisuus useassa eri aivojen osassa korreloi MS-taudin vaikeusasteeseen.

Väitöskirjatutkimukseni ensimmäisessä ja toisessa osatyössä arvioitiin, miten MS-taudin kulkuun vaikuttavat lääkitykset, fingolimodi ja natalitsumabi, vaikuttavat aivojen mikrogliaisolujen aktiviteettiin. Kaikille tutkittaville tehtiin sekä alkutilanteessa että seurannan jälkeen aivojen magneettikuvaus ja PET-kuvaus. Ensimmäisessä osatyössä kymmenelle MS-potilaalle aloitettu fingolimodihoido vähensi aivojen mikrogliaisolujen aktiiviteettia tulehduspesäkkeiden alueella 6 kuukauden seurannan aikana. Toisessa osajulkaisussa niin ikään kymmenelle MS-potilaalle aloitettu natalitsumabihoido vähensi aivojen mikrogliaisolujen aktiiviteettia MRI:ssä normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa sekä tulehduspesäkkeitä ympäröivillä alueilla 12 kuukauden seurannan aikana. Lääkkeettömässä sukupuoli-ikä-vakioidussa 11 MS-potilaan verrokkiryhmässä mikrogliaisolujen aktiviteetti sen sijaan lisääntyi vastaavilla aivoalueilla 12 kuukauden seurannan aikana.

” Mikrogliaisolujen suurempi aktiivisuus aivojen tulehduspesäkkeitä ympäröivillä alueilla ennusti MS-taudin myöhempää etenemistä.

Yhteenvedona voidaan siis väitöskirjatutkimukseni ensimmäisen ja toisen osatyön suhteen todeta, että fingolimodi- ja natalitsumabihoido vähensivät mikrogliaisolujen aktiivisuutta MS-taudin etenemiselle kriittisillä aivoalueilla. Toimintakyvyssä EDSS-pisteytyksellä (expanded disability status scale) arvioituna ei sen sijaan havaittu missään potilasryhmässä muutosta, mikä selittynee tutkimusten varsin lyhyellä seuranta-ajalla (6–12 kuukautta).

Väitöskirjani kolmas osatyö koostui PET-tutkimukseksi varsin laajasta 69 MS-potilaan ja 18 terveen verrokin aineistosta. Kaikille tutkittaville tehtiin alkutilanteessa aivojen magneettikuvaus sekä PET-kuvaus. MS-potilaiden toimintakykyä arvioitiin EDSS-pisteytyksen avulla sekä alkutilanteessa että keskimäärin yli 4 vuoden seurannan jälkeen. Osatyössä havaittiin, että mikrogliaisolujen suurempi aktiivisuus aivojen tulehduspesäkkeitä ympäröivillä alueilla ennusti MS-taudin myöhempää etenemistä pahenemisvaiheista riippumatta seurannan aikana. Alkutilanteen mikrogliaisolujen aktiivisuuden yhteys myöhempään taudin etenemiseen mallinnettiin askelta-