

Nya biomarkörer för snabbare utredning och bättre prognosbedömning av inflammatorisk polyneuropati

Polyneuropati innebär störd funktion i kroppens perifera nerver, dvs nervtrådar ut till armar och ben, samt kroppens inre organ som förmedlar signaler till och från hjärnan. Symtomen orsakade av polyneuropati består av muskelsvaghet (i allvarliga fall total förlamning), gångsvårigheter, känselnedsättning med balanssvårigheter, nervsmärta, urininkontinens, förstoppning, impotens och påverkan på blodtryck och hjärt puls. En akut variant, Guillain-Barré syndrom (GBS), kan till och med vara livshotande på grund av påverkan på andningen och hjärtfunktion.

Polyneuropati är en av de vanligaste neurologiska åkommorna och vanligare än till exempel Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och multipel skleros (MS). Diabetes är den vanligaste orsaken till polyneuropati, men det finns en rad andra utlösande orsaker, såsom vitaminbrist, alkohol, vissa läkemedel, reumatiska sjukdomar, ärftliga sjukdomar, inflammatoriska (autoimmuna) tillstånd samt de utan känd bakomliggande orsak.

Till skillnad från de flesta icke-inflammatoriska polyneuropatier är de inflammatoriska (autoimmuna) polyneuropatier behandlingsbara och därmed viktiga att kunna diagnostisera. Inflammatoriska polyneuropatier, där perifera nerver angrips av immunsystemet, utgör 15–20 % av alla polyneuropatier och drabbar människor i alla åldersgrupper, dock oftast de som är i arbetsåldern. Den akuta och mest farliga formen kallas för Guillain-Barré syndrom (GBS). De kroniska varianterna kan indelas i kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), motorisk multifokal neuropati (MMN) och paraprotein-relaterad demyeliniserande neuropati (PDN).

Med nuvarande utredningsmetoder är det i många fall svårt att ställa rätt diagnos. Diagnosen baseras på semi-objektiva fynd och undersökningar, men inte biologiska markörer. Det finns inga specifika diagnostiska biomarkörer (prover) för någon av de ovannämnda subtyper av polyneuropati. Det finns inte heller biomarkörer som kan användas i prognostiskt syfte eller för att bättre kunna styra effekt av de dyrbara och potentiellt farliga läkemedel som används idag. Eftersom dessa typer av polyneuropati är behandlingsbara är det viktigt att inte missa diagnosen samt att upptäcka dem i tid för att kunna sätta in behandling utan fördröjning. I dagens läge utan pålitliga diagnosverktyg kan det för patienten leda till utebliven eller felaktig behandling som dessutom kan ha farliga biverkningar. Konsekvensen av feldiagnostisering och/eller utebliven behandling kan bli bestående nervskador med högggradig funktionsnedsättning (till exempel att man blir rullstolsburen).

I nuläget finns det således inga biomarkörer (prover) för inflammatoriska polyneuropatier. Därför syftar min forskning till att identifiera nya biomarkörer som på ett säkert och snabbt sätt säkerställer diagnos inflammatorisk polyneuropati, samt kan användas i utvärdering av insatt behandling och bedömning av prognos. Jag jobbar kliniskt som neurolog med dessa patienter och har doktorandtjänst vid Karolinska Institutet. Tillsammans med mina handledare och andra forskare undersöker vi blod och ryggmärgsvätska från patienter med inflammatorisk polyneuropati för ett stort antal proteiner (äggviteämne) och andra

molekyler som kan vara inblandade i eller avspegla sjukdomsprocessen och jämför dem med kontrollpatienter och friska individer. Kontrollpatienter består av individer med andra neurologiska sjukdomar (andra polyneuropatier, multipel skleros, hydrocefalus, amyotrofisk lateral skleros och huvudvärk). Våra frågeställningar är:

- 1) Förekommer avvikande nivåer av biomarkörer i blod och/eller ryggmärgsvätska vid inflammatoriska polyneuropatier jämfört med kontroller?
- 2) Är inflammatoriska polyneuropatier förknippade med ett specifikt mönster av biomarkörer?
- 3) Korrelerar nivåer av dessa markörer med sjukdomssvårighetsgraden, förloppet och övriga kliniska parametrar?
- 4) Korrelerar nivåer av dessa biomarkörer med svar på behandling (immunoterapi)?

Denna studie är retrospektiv, vilket innebär att vi använder blod och ryggmärgsvätska som finns sparad i Biobanken vid Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset enligt etiskt godkännande Dnr. 2018-832-32-1 och 2017/952-31/1. Blod och ryggmärgsvätska analyseras i samarbete med ett flertal olika laboratorier i Sverige. Alla fynd korreleras till kliniska variabler, sjukdomens svårighetsgrad, livskvalité, funktionsnivå och behandlingsvar. Våra preliminära data visar intressanta fynd avseende flertal olika molekyler, bland annat nervskademarkörer, i blod och ryggmärgsvätska som skulle kunna bidra till snabbare och enklare diagnostik, bättre prognosbedömning och även större möjlighet att kunna erbjuda en riktad behandling av inflammatoriska polyneuropatier. Nästa steg i denna studie blir att utföra kompletterande analyser, korrelera fynden med kliniska data och neurofysiologiska fynd, samt sammanställa resultat i form av en eller två vetenskapliga artiklar.

Nya biomarkörer kommer således att underlätta och påskynda utredning av patienter med polyneuropati samt leda till en mer noggrann prognosbedömning och individualiserad behandling. Ökad diagnostisk säkerhet och möjlighet till individualiserad behandling, kommer att bidra till en förbättrad prognos med minskad risk för grav funktionsnedsättning med behov av gånghjälpmedel och rullstol. För patienter med inflammatorisk polyneuropati är det angeläget att öka förståelsen för bakomliggande orsaker till sjukdomen och faktorer som kan påverka progresshastighet samt svar på immunoterapi, för att i framtiden ha möjlighet att även kunna erbjuda en riktad och mer specifik behandling som leder till en förbättrad prognos och bättre omhändertagande. Detta kommer i sin tur att leda till en minskad sjukdomsburda, både för patienterna och samhället, genom exempelvis ökad arbetsförmåga och livskvalité, minskat behov av inläggande vård och minskat antal sjukskrivningar samt minskade socioekonomiska konsekvenser.

Medel från Neuro Stockholm skulle starkt bidra till att jag kan utveckla och slutföra studien, samt koncentrera mig på detta arbete under kommande vinter och vår.

Med vänlig hälsning,
Ivan Kmezic