

# Il ruolo dei neurofilamenti come biomarcatori nella sclerosi multipla

**Gloria Dalla Costa**

*Istituto di Neurologia Sperimentale, Ospedale San Raffaele, Milano*

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizante del sistema nervoso centrale (SNC) ed è la causa principale di disabilità non traumatica nei giovani adulti. La malattia presenta un picco di insorgenza tra i 20 e i 40 anni di età ed è due volte più comune nelle donne, come nel caso di molte altre malattie autoimmuni (ad esempio artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, etc.) <sup>(1)</sup>.

Numerosi processi fisiopatologici (tra cui sono inclusi l'infiammazione, la demielinizzazione, il danno assonale e i meccanismi di rigenerazione) partecipano al processo della malattia <sup>(2,3)</sup>. Questi processi non sono rappresentati in modo uniforme nelle popolazioni di pazienti ma possono predominare in maniera selettiva in singoli pazienti, contribuendo pertanto all'eterogeneità dell'espressione fenotipica della malattia, alla sua prognosi ed alla risposta alle terapie <sup>(4,5)</sup>. Inoltre, vi è una forte necessità di sviluppare nuove terapie per la SM che siano proces-

so-specifiche e possano essere usate in sottopopolazioni specifiche di pazienti. Lo sviluppo di queste terapie sarà impossibile senza l'utilizzo di biomarcatori che riflettano il processo mirato, consentano di selezionare la popolazione di pazienti in cui prevale tale processo e possano coadiuvare lo *screening* più rapido di agenti terapeutici nella fase iniziale del loro sviluppo.

I biomarcatori sono indicatori misurabili di normali processi biologici e patogeni, o di risposte farmacologiche ad un intervento terapeutico <sup>(6)</sup>. La misurazione dei biomarcatori è tradizionalmente effettuata attraverso la rilevazione di proteine specifiche nei fluidi corporei (sangue, liquor, urine) che subiscono alterazioni come conseguenza di un processo biologico o patologico <sup>(6,7)</sup>.

La maggior parte delle lesioni della SM è generalmente situata nella sostanza bianca periventricolare del cervello, nonché nelle aree superficiali del midollo spinale, che condividono una stretta relazione

anatomica con le cavità liquorali <sup>(8)</sup>. Poiché le biopsie al cervello non sono spesso possibili, il liquor riveste un ruolo di fondamentale importanza nel comprendere la fisiopatologia della SM. Il liquor può essere usato per la misurazione di diversi marcatori e popolazioni cellulari per mezzo di analisi mediante citometria a flusso, studi di PCR e studi funzionali di cellule. Tuttavia, la raccolta del liquor è una procedura invasiva e pertanto viene eseguita soltanto alla diagnosi e solo raramente durante il *follow-up* <sup>(7)</sup>.

I biomarcatori misurabili dal sangue periferico sono di fondamentale valenza clinica grazie al modo, non invasivo, in cui vengono rilevati.

Lo svantaggio principale del sangue è che i processi patogenetici sottostanti alla malattia sono limitati al SNC, separati dalla periferia dalla barriera ematoencefalica (BEE).

Pertanto, gli eventi biologici che sono associati al danno al SNC possono non essere misurabili nel sangue periferico. Inoltre, la variazione

diurna di numerosi marcatori solubili ed i livelli dei marcatori misurati sono spesso influenzati da infezioni sistemiche, processi di degradazione biologica nel fegato o escrezione nei reni.

Tuttavia, i biomarcatori del sangue periferico possono fornire informazioni importanti riguardo i fattori che innescano l'attivazione immunitaria della SM, nonché l'efficacia terapeutica dei farmaci somministrati per via sistemica (7-9). Occorre altresì notare che la maggior parte del contenuto delle proteine del liquor deriva dal sangue, mentre il resto è costituito da una quantità

minore di proteine di origine intratecale. In condizioni fisiologiche, le proteine derivate dal sangue penetrano nel compartimento liquorale mediante diffusione passiva nella barriera ematoencefalica (8).

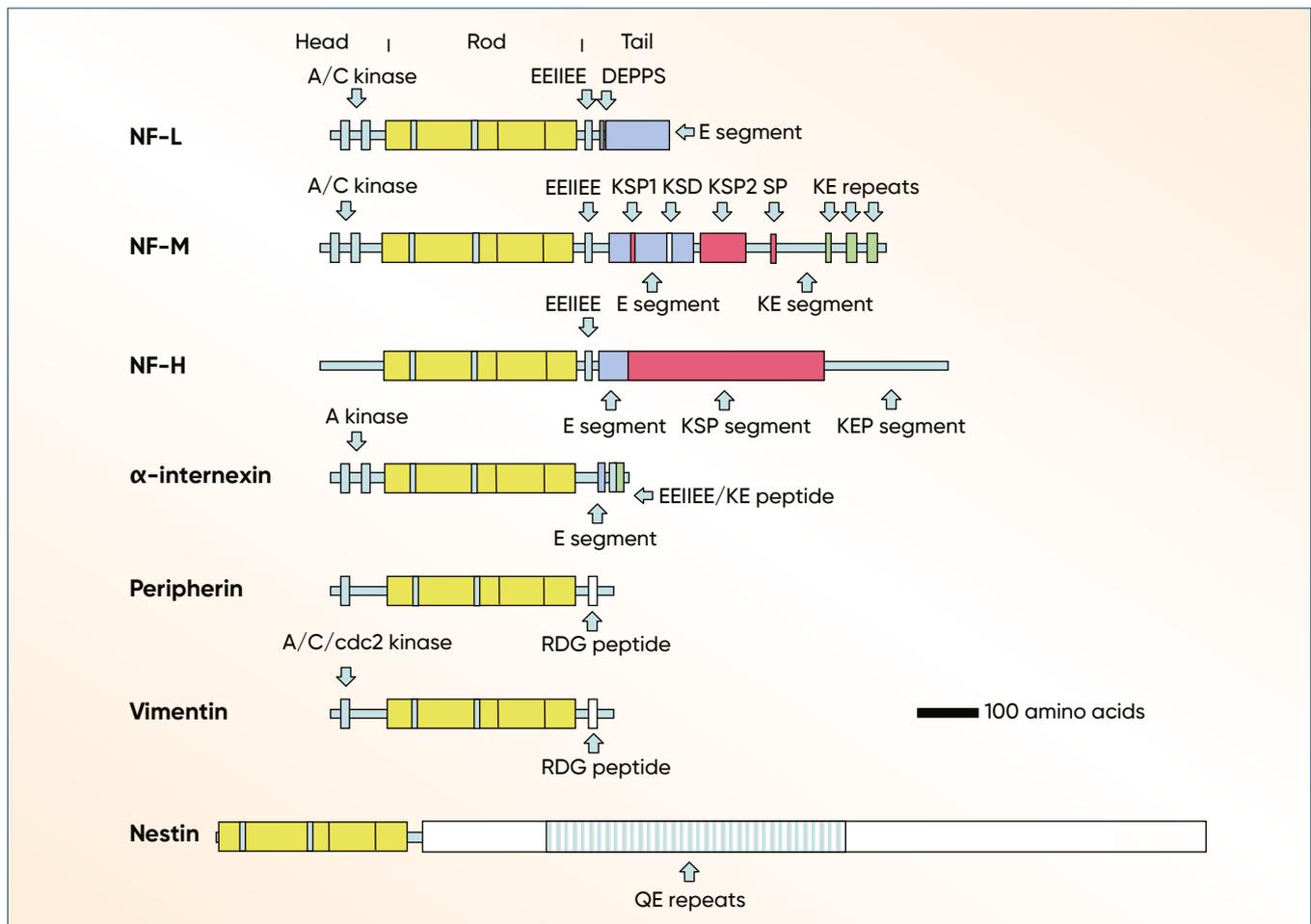
Studi patologici hanno rivelato numerosi meccanismi importanti nella patogenesi della SM e pertanto la classificazione dei biomarcatori specifici per processo si basa su tali studi (10,11). Di conseguenza, i biomarcatori possono essere classificati nelle classi seguenti: infiammazione, funzione della BEE, degenerazione e rigenerazione (7).

I neurofilamenti (Nf), elementi

strutturali dei neuroni rilasciati nello spazio extracellulare dopo morte cellulare, si stanno imponendo come biomarcatori promettenti relativi all'attività e alla progressione della SM (Fig.1).

I Nf sono polimeri di proteine che misurano approssimativamente 10 nm di diametro e svariati micrometri di lunghezza e, insieme ai microtubuli e ai microfilamenti, formano il citoscheletro neuronale.

I Nf possono essere costituiti da proteine diverse, con pesi molecolari differenti (Nf-L, Nf-M, Nf-H, *NeuroFilament light, medium, heavy*): catena leggera di neurofilamenti



**Figura 1.** Diagramma delle proteine delle subunità di neurofilamenti (Nf). Nf-L, Nf-M, Nf-H, e  $\beta$ -internexina possono essere considerati come le principali subunità dei Nf adulti, sebbene i Nf possano altresì contenere periferina, vimentina e nestina in determinati stadi di sviluppo o in condizioni patologiche. I siti di fosforilazione per la protein-chinasi A (chinasi A), protein-chinasi C (chinasi C), e cdc2 chinasi (chinasi cdc2) sono stati caratterizzati nelle regioni "testa" globulari di alcune di queste molecole, come indicato. Le regioni indicate mediante KSP, SP, KSD e DEPPS sono noti siti di fosforilazione della serina nelle regioni "coda". EIIIIEE, ripetizioni KE, Coda a, segmento E, segmento KEP, segmento KE, ripetizioni RGD, e QE si riferiscono ciascuno a tipi specifici di motivi di sequenza (12).

(Nf-L) di 68 kDa, catena intermedia di neurofilamenti (Nf-M) di 150 kDa, e catena pesante di neurofilamenti (Nf-H) da 190 a 210 kDa. Tuttavia, il Nf adulto può anche contenere periferina, vimentina e nestina (Fig. 1).

Ciascuna subunità di Nf è costituita da una regione centrale ad alfa-elica a doppio filamento e ben conservata, che è delimitata da una testa N-terminale e una coda C-terminale. Le proteine di Nf possono assemblarsi in combinazioni differenti e con stechiometria variabile in differenti tipi di cellule nervose ed a differenti stadi di sviluppo.

I Nf si trovano in particolare in concentrazioni elevate negli assoni, dove sembrano fornire forza meccanica e regolare il diametro dell'assone. Le proteine di Nf-H e Nf-M hanno lunghi domini di coda C-terminale che sembrano in grado di controllare lo spaziamento tra i filamenti vicini, generando *array* allineati con una distanza interfilamento abbastanza uniforme, come osservato negli assoni.

Dopo che un assone cresce e si collega alla sua cellula *target*, il diametro dell'assone può aumentare fino a cinque volte. Si pensa che la fosforilazione contribuisca all'aumento mediato dal Nf<sup>(13,14)</sup> attraverso il legame di cationi bivalenti tra i bracci laterali dei filamenti adiacenti<sup>(15,16)</sup>. Il livello di espressione genica del Nf sembra controllare direttamente il diametro assonale, che a sua volta controlla la velocità del segnale elettrico nell'assone<sup>(17)</sup>. Topi mutanti con anomalie del Nf hanno fenotipi che richiamano la sclerosi laterale amiotrofica<sup>(18)</sup>.

Oltre al loro ruolo strutturale negli assoni, i Nf consentono altresì il trasporto assonale<sup>(19)</sup>. La maggior par-

te delle proteine dei Nf negli assoni sono sintetizzate nel corpo della cellula nervosa, in cui si uniscono rapidamente in polimeri di Nf nell'arco di 30 minuti<sup>(20)</sup>. Questi polimeri di Nf così assemblati vengono trasportati lungo l'assone su percorsi microtubulari alimentati dalle proteine motrici<sup>(21)</sup>.

I filamenti si muovono bidirezionalmente, vale a dire verso entrambe le direzioni, rispettivamente la punta dell'assone (anterograde) e il corpo cellulare (retrograde); tuttavia, la direzione netta è anterograde. I filamenti si muovono a velocità che raggiungono 8  $\mu\text{m/s}$  su una scala a breve termine (secondi o minuti), con velocità medie di circa 1  $\mu\text{m/s}$ <sup>(22)</sup>.

Tuttavia, la velocità media su scala a lungo termine (ore o giorni) è alquanto lenta poiché i movimenti sono molto infrequenti e sono costituiti da brevi scatti interrotti da lunghe pause<sup>(23,24)</sup>.

Pertanto, in questo caso, i Nf si muovono nella componente lenta del trasporto assonale.

Nel danno assonale, i Nf vengono rilasciati nel liquido extracellulare e pertanto la misurazione dei livelli dei Nf nei fluidi corporei può indicare la misura del danno assonale all'interno del SNC non soltanto nella SM, ma anche in altre malattie neurodegenerative<sup>(25)</sup>.

I Nf-L sono le proteine di Nf più abbondanti e fungono da struttura principale ai quali si lega qualsiasi altra catena di Nf. Poiché i Nf sono prodotti esclusivi delle cellule nervose, il loro vantaggio maggiore rispetto agli altri biomarcatori è la loro specificità in termini di fonte cellulare; vale a dire, essi sono altamente specifici per il danno di cellule nervose e l'eventuale morte di queste ultime.

## Il ruolo dei Nf-L nel liquido cefaloradichiano come biomarcatori nella sclerosi multipla

Numerosi studi hanno mostrato che i Nf-L possono rispecchiare il danno assonale acuto, come quello mediato dai meccanismi infiammatori. Di fatto, i livelli di Nf-L nel liquor sono elevati in pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) e SM a qualsiasi stadio rispetto ai soggetti sani<sup>(26-30)</sup>. I livelli di Nf-L nel liquor sembrano aumentare durante le esacerbazioni cliniche, rispetto a pazienti in fase di remissione di malattia<sup>(26,31-33)</sup>.

I livelli di Nf-L sono particolarmente elevati in pazienti con recidiva midollare, in linea con l'osservazione di concentrazioni aumentate di proteina di Nf-L negli assoni del midollo spinale, specialmente negli assoni motori di considerevoli dimensioni del tratto piramidale<sup>(26)</sup>. Nella SM-RR molti studi hanno riportato correlazioni relativamente forti di Nf-L nel liquor con lesioni captanti e carico lesionale in T2, nonché con lesioni ipointense in T1<sup>(26, 32, 34)</sup>.

Al contempo, i livelli di Nf-L appaiono un marcatore promettente per i processi degenerativi che portano ad una progressione di disabilità nella SM. Diversi studi hanno mostrato che elevati livelli di Nf-L, misurati sia durante le recidive sia durante la remissione, correlano con la progressione in pazienti con una recidiva attiva ed in pazienti clinicamente stabili<sup>(26-29)</sup>.

Un altro studio ha mostrato che elevati livelli di Nf-L nel liquor alla diagnosi sono un fattore prognostico negativo nella SM. In totale, sono stati seguiti 95 pazienti per una media di 14 anni.

Livelli basali elevati di Nf-L sono stati associati ad un rischio elevato di aumentata disabilità (misurata come EDSS) e di conversione a forma secondaria di malattia <sup>(35)</sup>.

Un dato interessante è emerso da uno studio che ha evidenziato come in pazienti con SM-RR *naïve* o che sono passati da una terapia di prima linea a natalizumab, i livelli basali di Nf-L erano un fattore predittivo di atrofia cerebrale a 3 anni <sup>(34)</sup>. In uno studio recente, la presenza di lesioni in T2 e atrofia cerebrale a 1 e 5 anni erano altamente correlati ai livelli basali di Nf-L nel liquor <sup>(36)</sup>.

Infine, oltre a costituire una misura quantitativa del danno dei tessuti correlati alla malattia, i Nf-L costituiscono un marcatore di risposta per i farmaci come fingolimod <sup>(37)</sup> e natalizumab.

Il trattamento con natalizumab ha portato a una riduzione dei livelli di Nf-L di 3 volte, fino ad un livello non significativamente differente da quello riscontrato in soggetti sani <sup>(38)</sup>. Riduzioni significative di Nf-L sono state osservate in pazienti in terapia con mitoxantrone e rituximab <sup>(39)</sup>. Occorre ricordare che dopo il trattamento con natalizumab, mitoxantrone o rituximab, i livelli di Nf-L nella forme primariamente e secondariamente progressive di SM sono rimasti significativamente più elevati rispetto alle forme RR, indicando un effetto meno pronunciato di questi composti nelle forme progressive <sup>(39)</sup>.

Ciò suggerisce che i Nf-L possono essere potenzialmente usati per controllare il danno assonale in atto, come monitoraggio del trattamento o come effetto collaterale neurotossico dello stesso.

## Il ruolo dei Nf-L nel siero come biomarcatori nella sclerosi multipla

La puntura lombare è una procedura relativamente invasiva e la misurazione esclusiva dei Nf-L a livello liquorale preclude il più ampio uso clinico che i Nf-L possono avere.

Le proteine del cervello si immettono nel flusso sanguigno attraverso il drenaggio del liquor nel sangue venoso o mediante diffusione attraverso la barriera ematoencefalica. Pertanto, è stato ipotizzato che le concentrazioni superiori di Nf-L nel liquor possano essere rispecchiate dal compartimento del siero. Infatti, le misurazioni relative al liquor ed al siero hanno mostrato una forte correlazione <sup>(40,41)</sup> con i livelli di Nf-L nel siero, che erano costantemente più elevati nei pazienti con CIS o SM a ricadute e remissioni rispetto ai controlli sani <sup>(42)</sup>.

I pazienti con CIS con Nf-L superiori nel siero avevano punteggi di EDSS più elevati ed i cambiamenti nei livelli di Nf-L nel siero erano correlati al cambiamento dell'EDSS in 42 pazienti con SM-RR nell'arco di 2 anni di *follow-up* <sup>(43)</sup>.

Un'altra scoperta importante è quella relativa all'associazione tra livelli di Nf-L nel siero e attività della malattia osservata attraverso la RM.

Livelli di Nf-L superiori nel siero sono stati associati alla presenza di lesioni captanti fino a 2 mesi prima e 1 mese dopo la misurazione dei Nf-L, ed alla comparsa di nuove lesioni in T2 <sup>(44)</sup>. In particolare, un aumento di 10 pg/mL dei livelli di Nf-L nei pazienti è stato associato ad un aumentato rischio di comparsa di lesioni captanti (OR: 1,48) o nuove lesioni in T2 (OR 1,62) <sup>(44)</sup>. È stata osservata una riduzione dei livelli dei Nf-L nel siero di pazienti che

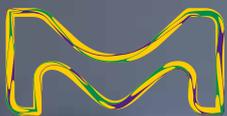
si stavano sottoponendo a un trattamento modificante la malattia, analogamente a quanto osservato negli studi sul liquor. Un calo altamente significativo nei livelli dei Nf-L nel siero è stato riportato tra il basale ed i 12 mesi in pazienti che hanno iniziato fingolimod, con livelli che sono rimasti stabili a 24 mesi <sup>(41)</sup>.

Un altro lavoro ha riportato una correlazione significativa tra livelli basali di Nf-L e volume delle lesioni basali in T2 e cambiamento del volume delle lesioni in T2 nel *follow-up*. Inoltre, i pazienti con livelli basali superiori di Nf-L hanno mostrato una diminuzione più rapida del volume cerebrale ed un aumento più rapido del volume delle lesioni in T2 a 2 anni <sup>(45)</sup>. Questo lavoro ha altresì confermato una riduzione significativa dei Nf-L in pazienti che hanno iniziato una terapia modificante la malattia rispetto a pazienti rimasti *naïve*, ed un aumento dei livelli di Nf-L associato a danno infiammatorio acuto, come attestato dalla comparsa di lesioni captanti. Nei pazienti con livelli basali di Nf-L elevati, il volume cerebrale è stato osservato diminuire più rapidamente nell'arco di un periodo breve, come 1 anno, ed i dati sembrano essere confermati in un periodo di 2 anni <sup>(43)</sup>. Inoltre, livelli basali elevati di Nf-L portano ad un rischio aumentato di nuove lesioni nell'arco dello stesso periodo di tempo, dimostrando il collegamento tra Nf-L elevati ed una maggiore attività di malattia <sup>(43)</sup>. Questi dati supportano ancora di più la convinzione che i Nf-L siano uno strumento prezioso a disposizione del medico al fine di controllare la risposta alla terapia, guidare le decisioni relative al trattamento e valutare la progressione della malattia ■

## Bibliografia

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
2. Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005; 54(1):49-53.
3. Steinman L, Zamvil SS. How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2006;60(1):12-21.
4. Ben-Nun A, Wekerle H, Cohen IR. The rapid isolation of clonable antigen-specific T lymphocyte lines capable of mediating autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 1981; 11(3):195-9.
5. Schluesener HJ, Wekerle H. Autoaggressive T lymphocyte lines recognizing the encephalitogenic region of myelin basic protein: in vitro selection from unprimed rat T lymphocyte populations. *J Immunol*. 1985;135(5):3128-33.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(3):89-95.
7. Bielekova, B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(Pt 7):1463-78.
8. Tumani H, Hartung HP, Hemmer B, et al; BioMS Study Group. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2009;35(2):117-27.
9. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther*. 2009a;13(4):225-44.
10. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(5):278-85.
11. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47(6):707-17.
12. Gresle MM, Butzkueven H, Shaw G. Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011; 2011:315406.
13. Eyer J, Letierrier JF. Influence of the phosphorylation state of neurofilament proteins on the interactions between purified filaments in vitro. *Biochem J*. 1988;252(3):655-6.
14. Gou JP, Gotow T, Janmey PA, Leterrier JF. Regulation of neurofilament interactions in vitro by natural and synthetic polypeptides sharing Lys-Ser-Pro sequences with the heavy neurofilament subunit NF-H: neurofilament crossbridging by antiparallel sidearm overlapping. *Med Biol Eng Comput*. 1998;36(3):371-87.
15. Kushkuley J, Chan WK, Lee S, et al. Neurofilament cross-bridging competes with kinesin-dependent association of neurofilaments with microtubules. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 19):3579-86.
16. Kushkuley J, Metkar S, Chan WK, et al. Aluminum induces neurofilament aggregation by stabilizing cross-bridging of phosphorylated c-terminal sidearms. *Brain Res*. 2010;1322:118-23.
17. Alberts B, Johnson A, Lewi J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. ISBN-10: 0-8153-3218-1 ISBN-10: 0-8153-4072-9.
18. Lalonde R, Strazielle C. Neurobehavioral characteristics of mice with modified intermediate filament genes. *Rev Neurosci*. 2003;14(4):369-85.
19. Hoffman PN, Lasek RJ. The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *The J Cell Biol*. 1975;66(2):351-66.
20. Black MM, Keyser P, Sobel E. Interval between the synthesis and assembly of cytoskeletal proteins in cultured neurons. *J Neurosci*. 1986;6(4):1004-12.
21. Wang L, Ho CL, Sun D, et al. Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nat Cell Biol*. 2000;2(3):137-41.
22. Fenn JD, Johnson CM, Peng J, et al. Kymograph analysis with high temporal resolution reveals new features of neurofilament transport kinetics. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2018;75(1):22-41.
23. Brown A. Slow axonal transport: stop and go traffic in the axon. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(2):153-6.
24. Brown A, Wang L, Jung P. Stochastic simulation of neurofilament transport in axons: the "stop-and-go" hypothesis. *Mol Biol Cell*. 2005;16(9):4243-55.
25. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(5):552-6.
26. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(15):1322-9.
27. Norgren N, Sundström P, Svenningsson A, et al. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(9):1586-90.
28. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Mult Scler*. 2013;19(12):1597-603.
29. Romme Christensen J, Börnsen L, Khademi M, et al. CSF inflammation and axonal damage are increased and correlate in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(7):877-84.
30. Trentini A, Comabella M, Tintoré M, et al. N-Acetylaspartate and neurofilaments as biomarkers of axonal damage in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014; 261(12):2338-43.
31. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2017; 141(2):296-304.
32. Villar LM, Pición C, Costa-Frossard L, et al. Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1169-75.
33. Mañé-Martínez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid in different types of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016; 299:112-117.
34. Burman J, Zetterberg H, Fransson M, et al. Assessing tissue damage in multiple sclerosis: a biomarker approach. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(2):81-9.
35. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(3):287-92.
36. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology*. 2016;87(11):1076-84.
37. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(16):1639-43.
38. Gunnarsson M, Malmström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol*. 2011;69(1):83-9.

39. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, et al. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014; 20(1):43-50.
40. Kuhle J, Barro C, Disanto G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler.* 2016;22(12):1550-1559.
41. Piehl F, Kockum I, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler.* 2018;24(8):1046-1054.
42. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, et al; International Clinically Isolated Syndrome Study Group. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):126-9.
43. Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology.* 2017; 88(9):826-831.
44. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;5(1):e422.
45. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Mar 1:1352458518765666.



Numero Verde  
**800-44.44.22**

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì  
dalle 08:00 alle 18:00  
Esclusivamente per assistenza tecnica



**RebInfo.it:** servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

**MERCK**