

Somatic *STAT3* mutations in large granular lymphocyte leukemia

Hanna LM. Koskela^{1*}, Samuli Eldfors^{2*}, Pekka Ellonen², Arjan J. van Adrichem², Heikki Kuusanmäki², Emma I. Andersson¹, Sonja Lagström², Michael J. Clemente³, Thomas Olson⁴, Sari E. Jalkanen¹, Muntasir Mamun Majumder², Henrikki Almusa², Henrik Edgren², Maija Lepistö², Pirkko Mattila², Kathryn Guinta³, Pirjo Koistinen⁵, Taru Kuittinen⁶, Kati Penttinen¹, Alun Parsons², Jonathan Knowles², Janna Saarela², Krister Wennerberg², Olli Kallioniemi², Kimmo Porkka¹, Thomas P. Loughran^{4*}, Caroline Heckman^{2*}, Jaroslaw P. Maciejewski^{3*}, Satu Mustjoki¹

NEJM 2012;366:1905–13

DUODECIM-
TEEMA 2010–12

Kliininen tutkimus

LGL-leukemian taustalla on mutaatio *STAT3*-geenissä

Krooninen lymfoproliferatiivinen sairaus LGL-leukemia on sytotoksisten, kypsien T-solujen pahanlaatuinen veritauti, johon liittyy usein autoimmuunisairauksia sekä immuunivälitteistä sytopeniaa. Potilaista vähintään 40 %:lla sairauden taustalla on mutaatio *STAT3*-geenissä.

LGL-leukemiassa pahanlaatuiset solut eivät yleensä jakaudu hallitsemattomasti. LGL-leukemia onkin epätyypillinen leukemia, koska siinä ongelmana ovat solujen aikaansaamat immuunivälitteiset sytopeniat, kuten neutropenia ja anemia. Taudin syntymekanismi on ollut tuntematon, eikä ole tiedetty, onko kyseessä vain normaalin puolustusjärjestelmän yliireagointi vai todellinen klonaalinen pahanlaatuinen verisairaus.

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, löytyykö LGL-leukemiasoluista somaattisia mutaatioita, jotka voisivat olla taudin taustalla. Tutkimuksessa käytettiin hyväksi uusia sekvensointimenetelmiä (koko eksomin sekvensointi). Havaittiin, että LGL-leukemiapotilaalta löytyy mutaatio *STAT3*-geenin niin sanotulla SH2-alueella, joka on tärkeä geenin aktivoinnissa.

Tulokset varmennettiin suuremmassa potilasaineistossa (77 potilasta) ja havaittiin, että 40 %:lla potilaista on mutaatio samalla alueella. Mutaatio löytyi vain CD8-positiivisista leukemiasoluista, mutta ei CD4-positiivisista soluista tai muista verisoluista, kuten NK- tai

B-soluista. Mutaatioiden todettiin aiheuttavan myös konstitutiivista aktivaatiota ja *STAT3*-proteiinin fosforylaatiota, mikä johtanee anti-apoptoottisten välitysreittien aktivoitumiseen ja sytotoksisen solupopulaation leviämiseen.

Löydöstä voidaan hyödyntää jatkossa sairauden toteamisessa ja mahdollisesti myös sen hoidossa, koska ensimmäisiä *STAT3*:n estäjiä on jo käytetty varhaisissa kliinisissä hoitokokeissa. Löydöksellä voi olla myös laajempaa merkitystä, koska LGL-leukemiaan liittyy usein autoimmuunisairauksia, kuten nivelreumaa. Tulevaisuudessa onkin mielenkiintoista selvittää, voisiko myös näiden tautien taustalta löytyä mutaatioita *STAT3*-geenissä. ■

¹Hematologian tutkimusyksikkö, HYKS:n hematologian klinikka ja Helsingin yliopisto; ²Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; ³Department of Translational Hematology and Oncology Research, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, USA; ⁴Penn State Hershey Cancer Institute, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, USA; ⁵OYS, Oulu; ⁶KYS, Kuopio

*[†]tekijöillä keskenään samanarvoinen osuus työhön

