

Novel activating *STAT5B* mutations as putative drivers of T-cell acute lymphoblastic leukemia

Mika Kontro^{1,*}, Heikki Kuusanmäki^{1,2,*}, Samuli Eldfors², Thomas Burmeister³, Emma I. Andersson¹, Øystein Bruserud^{4,5}, Tim H. Brummendorf⁶, Henrik Edgren², Bjørn T. Gjertsen^{4,5}, Maija Itälä-Remes⁷, Sonja Lagström², Olli Lohi⁸, Tuija Lundán⁹, Jesús María López Martí², Muntasir Mamun Majumder², Alun Parsons², Tea Pemovska², Hanna Rajala¹, Kim Vettenranta¹⁰, Olli Kallioniemi², Satu Mustjoki¹, Kimmo Porkka¹, Caroline A. Heckman^{2,11}

Leukemia, julkaistu verkossa 27.2.2014

Uusi onkogeeninen T-soluisen akuutin lymfaattisen leukemian mutaatio tunnistettu

***STAT5B*-geenin** mutaatiot näyttävät osalla potilaista liittyvän keskeisesti T-soluisen akuutin lymfaattisen leukemian (T-ALL) syntyyn. Löydös vahvistaa IL-7-JAK-STAT5-signaalintireitin roolia T-ALL:n patogeenisissä ja luo mahdollisuuksia kohdennettujen hoitojen kehittämiseen.

Uusiutuneiden ja tavanomaiseen hoitoon vastaamattomien akuuttien leukemioiden hoitotulosten parantamiseksi tarvitaan uudenlaisia hoitostrategioita. Syöpäsolujen perimävaurioiden ja niistä seuraavien signaalinvälityksen muutosten kokonaisvaltainen kartoittaminen luo mahdollisuuksia uusien hoitokohteiden tunnistamiseen.

Nykykäsityksen mukaan T-soluisen akuutti lymfaattinen leukemia kehittyy moninaisten onkogeenisten poikkeavuuksien seurauksena. Sairauden taustalla on aiemmin kuvattu olevan mutaatioita *IL-7R*- ja *JAK*-geeneissä. Kyseisten geenien tiedetään liittyvän STAT-välitteeseen signaalinvälilylän, joka säätelee keskeisesti valkosolujen aktivaatiota. Suomalainen tutkimusryhmä havaitsi hiljattain, että toisen harvinaisen T-soluisen verisyövän, LGL-leukemian taustalla on mutaatio *STAT5B*-geenissä. Tämän geenin mutaatioita ei ole kuitenkaan aiemmin liitetty muihin syöpiin.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa T-ALL:n uusia geneettisiä poikkeavuuksia ja niiden molekyyli-tason seurauksia. Tutkimuksessa sekvensoitiin uusiutuneeseen T-ALL:aan sairastuneen potilaan pahanlaatuisen blastisolukon koko perimä. Tautisolujen *STAT5B*-geenissä tunnistettiin kolme mutaatiota (T648S, N642H, I704L). Näiden mutaa-

tioiden merkitys varmennettiin suuremmassa potilasaineistossa sekvensoimalla 68 T-ALL-potilaan luydinnäytteet. *STAT5B*-mutaatioita löydettiin yli kahdeksalta prosentilta potilaista.

Mutaatioiden toiminnallista merkitystä kartoitettiin transfektoimalla HeLa-soluja mutaatiovektoreilla ja lusiferaasiplasmideilla. Tulokset osoittivat *STAT5B*-mutaatioiden olevan aktivoivia ja lisäävän kohdegeenien kopioitumista. Etenkin apoptoosia estävän Bcl-xL:n ilmentyminen lisääntyi. Toiminnallisen merkityksen lisäksi selvitetiin mutatoituneen tautisolukon lääkeherkkyyttä yli 200 lääkeaineelle. Mutatoituneet solut osoittautuivat erityisen herkiksi laajakirjoisille Bcl-2:n estäjille.

Tulokset vahvistavat käsitystä IL-7-JAK-STAT5-signaalintireitin roolista T-ALL:n patofysiologiassa ja tuovat uusia mahdollisuuksia kohdennettujen hoitojen kehittämiseen *STAT5B*-mutatoituneessa T-ALL:ssa. ■

¹Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto ja HYKS; ²Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; ³Department of Hematology, Oncology, and Tumor Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; ⁴Department of Clinical Science, Hematology Section, University of Bergen; Norway; ⁵Department of Internal Medicine, Hematology Section, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ⁶Department of Oncology, Hematology and Stem Cell Transplantation, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Germany; ⁷Kliininen hematologia, TYKS ja Turun yliopisto; ⁸Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja TAYS; ⁹Kliinisen kemian osasto ja TYKSLAB, TYKS ja Turun yliopisto; ¹⁰Lasten syöpä-, veritauti- ja kantasolusiirtopoliklinikka, HYKS Lasten ja nuorten sairaala, Helsingin yliopisto; ¹¹Biolääketieteen instituutti, Helsingin yliopisto

*Samanarvoinen osuus työhön