

Single-molecule sequencing revealing the presence of distinct JC polyomavirus populations in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy

Hanna Seppälä<sup>1</sup>, Elina Virtanen<sup>1</sup>, Mika Saarela<sup>2</sup>, Pia Laine<sup>3</sup>, Lars Paulín<sup>3</sup>,  
Laura Mannonen<sup>1</sup>, Petri Auvinen<sup>3</sup>, Eeva Auvinen<sup>1</sup>

J Infect Dis, julkaistu verkossa 28.8.2016

## Etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa sairastavan potilaan aivoissa kolme JC-viruskanta

**Tavallinen JC-virus** voi muuntua immuunivasteeltaan heikentyneen potilaan elimistössä neurotrooppiseksi viruskannaksi ja aiheuttaa fataalin etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML). Uusi sekvensointimenetelmä mahdollistaa viruskantojen tarkan karakterisoinnin ja antaa suuntaa tulevaisuuden diagnostiikalle.

PML on immuunivasteeltaan heikentyneillä potilailla esiintyvä aivojen valkeaa ainetta tuhoava sairaus, johon jopa puolet potilaista menehtyy puolen vuoden kuluessa diagnoosista. Sairauden taustalla on muuntuneen JC-viruksen aiheuttama lyyttinen infektio gliasoluissa. Noin puolella aikuisista on JC-virusvastaaineita merkinä yleensä lapsena sairastetusta oireettomasta JC-virusinfektiosta. Nämä populaatioissa kiertävät arkityypin JC-virukset jäävät pysyvästi elimistöön, mutta eivät aiheuta oireita perusterveille henkilöille. PML voi kehittyä HIV-potilaiden lisäksi biologisia lääkkeitä saaville potilaille. Tällöin potilaan elimistössä aktivoituvana JC-virus muuntuu, ja sen lisääntymiskyky gliasoluissa paranee.

Tässä tutkimuksessa karakterisointiin kolmen suomalaisen PML-potilaan aivo-selkäydinnesteen JC-viruskantoja: non-Hodgkin-lymfoomaan rituksimabia saaneen naisen, follikulaariseen lymfoomaan rituksimabia saaneen miehen sekä oikean aivohkon infarktin sairastaneen miehen, jolla ei ollut mitään immuunivastetta muuntavaa lääkitystä. PacBio-sekvensointime-

netelmää käyttämällä aivo-selkäydinesteestä analysoitiin PCR:llä monistettuja kokonaisia virusgenomeja.

Kaikkien potilaiden viruskannoissa tapahtuneet muutokset olivat yksilöllisiä. Kaikissa viruskannoissa havaittiin muutoksia viruksen perimän säätelyalueella, mutta muutoksia löytyi myös rakenneproteiinissa, joka määrittää viruksen tarttumista solun reseptoreihin. Ensimmäistä kertaa voitiin osoittaa kolme erilaista muuntunutta JC-viruskanta 73-vuotiaan lymfoomapotilaan aivo-selkäydinesteestä. Varmuutta siitä, vaikuttiko PML:n kehittymiseen yksi vai kaikki kolme viruskanta, ei saatu, mutta on kiinnostavaa, että juuri tämän potilaan PML-oireet kehittyivät poikkeuksellisen nopeasti.

PML-riskin ennustamiseen käytetään luotettavampien menetelmien puuttuessa JC-virusvasta-ainemääritystä. JC-viruspesifisiä lääkkeitä ei ole, joten hoitona on muun lääkityksen tauottaminen tai vaihtaminen. Koska PML:ään näyttää aina liittyvän JC-viruksen neurotrooppisia muutoksia erityisesti säätelyalueella, niiden osoittaminen sekvensoinnin avulla voisi auttaa PML-taudin ennustamisessa ja potilaan hoidon suunnittelussa jo ennen vakavien kognitiivisten ja motoristen oireiden kehittymistä. ■

<sup>1</sup>Virologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala; <sup>2</sup>Neurologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala; <sup>3</sup>Biotekniikan instituutti, DNA-sekvensointi- ja genomiikkalaboratorio, Helsingin yliopisto