

An activating STAT3 mutation causes neonatal diabetes through premature induction of pancreatic differentiation

Jonna Saarimäki-Vire^{1,*}, Diego Balboa^{1,*}, Mark A. Russell², Juha Saarikettu³, Matias Kinnunen⁴, Salla Keskitalo⁴, Amrinder Malhi², Cristina Valensisi², Colin Andrus⁵, Solja Eurola¹, Heli Grym¹, Jarkko Ustinov¹, Kirmo Wartiovaara^{1,7}, R. David Hawkins⁵, Olli Silvennoinen³, Markku Varjosalo⁴, Noel G. Morgan², Timo Otonkoski^{1,6}

Cell Rep, julkaistu verkossa 11.4.

STAT3-geenin mutaatio aiheuttaa haiman endokriinisten solujen ennenaikaisen erilaistumisen ja vastasyntyneen diabeteksen

Vastasyntyneen diabetes on harvinainen monogeenisen diabeteksen muoto. Sen syynä on mutaatio jossakin haiman beetasolujen kehityksen tai toiminnan kannalta keskeisessä geenissä, eikä autoimmunteetillä ole yleensä merkitystä. Jokin aika sitten raportoitiin, että aktivoivat mutaatiot STAT3-geenissä voivat aiheuttaa monia elimiä vaurioittavan autoimmuunitaudin, johon usein liittyy jo vastasyntyneenä ilmenevä diabetes. Tässä tutkimuksessa käytettiin potilaiden, joilla on STAT3-pistemutaatio, ihosoluista tuotettuja indusoituja pluripotentteja kantasoluja (iPS-soluja), joiden avulla selvitettiin, voisiko haiman kehityshäiriö selittää aktivoivan STAT3-mutaation aiheuttaman neonatalidiabeteksen.

Potilaalla oli vastasyntyneenä todettu diabetes, johon liittyivät haiman hypoplasia ja voimakkaasti suurentuneet tyypin 1 diabetekseen liittyvät vasta-ainepitoisuudet. Monivaiheisen menetelmän avulla iPS-solut erilaistettiin haiman saarekesoluiksi. Lisäksi osassa erilaistetuista saarekesoluista STAT3-geenin pistemutaatio korjattiin CRISPR-Cas9-geenimuokkauksen eli geenisaksien avulla. Tämä mahdollisti potilaan solujen erilaistumisen tutkimisen sekä mutatoituneissa että korjatuissa soluissa.

Tulokset osoittivat, että potilaan solujen mutatoitunut STAT3-proteiini johti haiman endokriinisten solujen ennenaikaiseen erilaistumiseen epäkypsiksi insuliinia tai glukagonia tuottaviksi soluiksi soluviljelymaljalla. Mutatoitunut STAT3 siirtyi normaalia aktiivisemmin tumaan, jossa se sitoutui endokriinisen erilaistumisen kannalta tärkeän *neurogeniini 3* -geenin säätelyalueelle. RNA-sekvensointi vahvisti mutaation johtavan ennenaikaiseen endokriiniseen erilais-

tumiseen. Pistemutaation korjaus normalisoi tilanteen täydellisesti.

Solujen erilaistumista päästiin seuraamaan huomattavasti pidemmälle, kun ne siirrettiin immuunipuutteisiin hiiriin. Tällöin havaittiin, että mutatoituneet solut eivät pystyneet juuri lainkaan erilaistumaan toimiviksi insuliinia tuottaviksi beetasoluiksi hiiriin siirrettynä, vaikka glukagonia tuottavia alfasoluja löytyi paljon. Nämä kantasolumallintamisen kautta saadut tulokset selittävät hyvin potilaan haiman kehityshäiriön ja varhaisen diabeteksen kehittymisen, jopa ilman autoimmuunimekanismien aiheuttamaa tuhoa.

Vaikka kyseessä on erittäin harvinainen tapaus, tutkimuksella on laajempi merkitys. Tulokset paljastavat STAT3-geenin aiemmin tuntemattoman merkityksen haiman kehityksessä. Tutkimuksessa käytettiin menestyksekkäästi uusia kantasolutekniikoita ja genomien muokkauksia, jotka mahdollistavat tautimekanismien tarkan analyysin ihmisen soluissa. Samaa lähestymistapaa käytettäneen jatkossa muiden diabetesgeenien tutkimiseen. ■

¹Tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologian tutkimusohjelma ja Biomedicumin kantasolukeskus, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ²Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter, UK; ³Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala; ⁴Molekulaarisen systeemibiologian tutkimusryhmä, biotekniikan Instituutti, Helsingin yliopisto; ⁵Division of Medical Genetics, Department of Medicine, Department of Genome Sciences, Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA; ⁶HYKS Lastenkliniikka; ⁷Kliinisen genetiikan yksikkö, HUSLAB

*samanarvoinen osuus