

Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis

Paula Savola^{1,2,*}, Tiina Kelkka^{1,2,*}, Hanna Rajala¹, Antti Kuuliala³, Krista Kuuliala³, Samuli Eldfors⁴, Pekka Ellonen⁴, Sonja Lagström⁴, Maija Lepistö⁴, Tiina Hannunen⁴, Emma Andersson¹, Rajiv Kumar Khajuria¹, Taina Jaatinen⁵, Riitta Koivuniemi⁶, Heikki Repo³, Janna Saarela⁴, Kimmo Porkka^{1,**}, Marjatta Leirisalo-Repo^{6,**}, Satu Mustjoki^{1,2,**}

Nat Commun, julkaistu verkossa 21.6.2017

Somaattiset mutaatiot nivelreumapotilaiden valkosoluissa

Solujen perimään kerääntyvät somaattiset muutokset ovat tärkeitä syövän synnyssä, mutta toistaiseksi niiden osallisuutta muiden sairauksien, kuten autoimmuunitautien, taustavaikuttajina ei ole tutkittu. Tässä tutkimusprojektissa havaittiin, että nivelreumapotilaiden verinäytteistä eristetyistä valkosoluklooneista löytyy somaattisia mutaatioita immunologisesti merkittävistä geeneistä, millä voi olla merkitystä tulehdusprosessin säätelyssä.

Modernien syväsekvensointimenetelmien avulla löydettiin somaattisia mutaatioita viideltä 25:stä vastadiagnosoidusta nivelreumapotilaasta (20 %). Kaikkien potilaiden mutaatiot sijaitsivat sytotoksisissa tappaja-T-lymfosyyteissä. Vaikka mutaatioita etsittiin myös potilaiden auttaja-T-soluista, niitä ei niistä löytynyt. Yksi somaattinen mutaatio löydettiin yhdeltä tutkimuksen 20:stä terveestä verrokista, joten täysin reumaspesifisestä löydöksestä ei ole kyse.

Immuunivasteen aikana T-solut lisääntyvät räjähdysmäisesti, jolloin keskenään identtiset T-solut muodostavat soluklooneja. Tällöin T-solukloonit pystytään tunnistamaan kaikkien solujen yhteisen, ainutlaatuisen T-solureseptorin uudelleenjärjestymän perusteella. Kaikilta potilailta, joilta löydettiin somaattisia mutaatioita, löydettiin myös laajentuneita T-soluklooneja. Tutkimuksessa nämä kloonit rikastettiin käyttämällä hyväksi virtausytometriaa.

Kun rikastetun T-solukloonin genomia verrattiin potilaan muihin sytotoksiin T-soluihin, havaittiin mutaatioiden rajoittuvan näihin laa-

jentuneisiin soluklooneihin. Tästä pääteltiin, että mutaatiot syntyvät vasta kypsissä T-soluissa eivätkä kantasoluissa. Mutaatiot ovat myös pysyviä, sillä samat kloonit ja mutaatiot löytyivät tutkittujen potilaiden verestä vielä vuosia alkuperäisen havainnon jälkeen.

Vielä ei varmuudella tiedetä, miten havaitut mutaatiot vaikuttavat kroonisen tulehduksen säätelyyn tai ovatko ne enemmän ”genomisia arpia” muistona aktiivisesta immuunivasteesta. Joka tapauksessa tutkimus paljasti uuden molekyytilason yhteyden autoimmuuni- ja syöpätautien välillä, mikä voi auttaa ymmärtämään näitä tauteja paremmin. ■

¹Hematologinen tutkimusyksikkö (HRUH), Helsingin yliopisto; ²Syöpäkeskus, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala; ³Bakteriologian ja immunologian osasto, Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto; ⁴Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; ⁵Suomen Punainen Risti, kansallinen HLA-laboratorio; ⁶Reumatologian osasto, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala

*samanarvoinen osuus, **samanarvoinen osuus