



### Human disease model for long QT syndrome type 2 using iPSCs demonstrates arrhythmogenic characteristics in cell culture

Anna L. Lahti<sup>1,2\*</sup>, Ville J. Kujala<sup>1,2\*</sup>, Hugh Chapman<sup>3</sup>, Ari-Pekka Koivisto<sup>3</sup>, Mari Pekkanen-Mattila<sup>1,2</sup>, Erja Kerkelä<sup>1†</sup>, Jari Hyttinen<sup>2,4</sup>, Kimmo Kontula<sup>5</sup>, Heikki Swan<sup>5</sup>, Bruce R Conklin<sup>6</sup>, Shinya Yamanaka<sup>6,7</sup>, Olli Silvennoinen<sup>1,2,8</sup>, Katriina Aalto-Setälä<sup>1,2,9</sup>

**Dis Model Mech, julkaistu verkossa 3.11.2011**

## Solumalli pitkä QT -oireyhtymään

**Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS)** on joko autosomaalisesti periytyvän geenivirheen tai jonkin lääkeaineen indusoima sydämen sähköisen toiminnan häiriö, joka voidaan todeta potilaan EKG:ssä pidentyneenä QT-aikana. QT-ajan pidentyminen altistaa LQTS-potilaan kammioperäisille rytmihäiriöille ja sydämenpysähdykselle. Geneettisiä muotoja LQTS:stä tunnetaan useita. Niistä yleisimmät ovat alatyypit 1 (LQT1) ja 2 (LQT2).

Suomeen on rikastunut neljä LQTS-oireyhtymän aiheuttavaa geenivirhettä. Kaksi näistä mutaatioista sijaitsee kaliumkanavaproteiinia koodaavassa *KCNQ1*-geenissä (LQT1) ja kaksi *HERG*:ssä (LQT2). On arvioitu, että LQTS:n geneettinen esiintyvyys Suomessa olisi jopa 1:250, vaikka kliinisiä tapauksia väestössä on vain 1:5 000.

Uudelleen ohjelmoituja erittäin monikykyisiä kantasoluja (induced pluripotent stem cell, iPSC) voidaan tuottaa aikuisen jo erilaistuneista somaattisista soluista, yleisimmin ihon fibroblasteista. Tässä tutkimuksessa tehtiin iPSC-soluja LQT2-potilaan ja verrokkihenkilön ihon fibroblasteista ja erilaistettiin näitä erittäin monikykyisiä kantasoluja kardiomyosyyteiksi. Näin saadut sydänlihassolut karakterisoiittiin useilla menetelmillä ja niiden elektrofysiologisia ominaisuuksia tutkittiin sekä soluagregateista että yksittäisistä soluista.

Äskettäin julkaistiin ensimmäiset artikkelit LQTS-solumalleista, joissa solulinjat tuotettiin hyvin sairaiden ja vakavasti oireilevien potilaiden soluista. Nyt julkaistussa tutkimuksessa esitellään ensimmäistä kertaa tautimalli, joka on tuotettu oireettoman mutta geenivirhettä kantavan henkilön fibroblasteista. Tut-

kimuksessa osoitettiin, että myös oireettoman potilaan sydänsoluissa oli elektrofysiologisia poikkeavuuksia, yksittäisten kardiomyosyytien aktiopotentiaali oli pidentynyt verrokkisoluihin nähden ja kenttäpotentiaalinen pituus oli LQTS-spesifisissä soluissa pidempi kuin verrokkisoluissa. Solumalli siis toistaa luotettavasti henkilön EKG-löydöksen, pidentyneen QT-ajan.

Poikkeavuuksien todentaminen myös oireettoman mutaation kantajan soluissa on merkityksellistä LQTS:n suuren geneettisen esiintyvyyden vuoksi ja siksi, että markkinoilla on lääkkeitä, joilla on QT-aikaa pidentäviä ominaisuuksia.

LQTS-solumallia voidaan käyttää pitkä QT -oireyhtymän patofysiologian perustutkimuksessa, lääkkeiden haittavaikutusten tutkimuksessa lääkekehittelyn yhteydessä sekä mahdollisesti potilaskohtaisen lääkehoidon suunnittelussa. Lisäksi se osoittaa ensimmäistä kertaa, että myös oireettomien LQTS-potilaiden solut käyttäytyvät elektrofysiologisesti epänormaalilla tavalla, mikä korostaa sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten testauksen tärkeyttä, kun uusia lääkkeitä tutkitaan ennen niiden vapauttamista markkinoille. ■

<sup>1</sup>Tampereen yliopisto, Biolääketieteellisen teknologian instituutti; <sup>2</sup>BioMediTech, Tampere; <sup>3</sup>In vitro -farmakologian osasto, Orion Pharma, Turku; <sup>4</sup>Tampereen teknillinen yliopisto, biolääketieteen tekniikan laitos; <sup>5</sup>Helsingin yliopisto, lääketieteen laitos; <sup>6</sup>Gladstone Institute of Cardiovascular Disease and Department of Medicine, University of California, San Francisco; <sup>7</sup>Center for iPSC Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan; <sup>8</sup>TAYS; <sup>9</sup>TAYS, Sydänkeskus <sup>†</sup>Nykyinen osoite: SPR, Veripalvelu, Helsinki. \*Samanarvoinen osuus työstä

