

<https://helda.helsinki.fi>

Kaksijakoiset lymfosyytit tyypin 1 diabeteksen taustalla?

Honkanen, Jarno

2020-04

Honkanen, J 2020, ' Kaksijakoiset lymfosyytit tyypin 1 diabeteksen taustalla? ', Diabetes ja lääkäri, Vuosikerta. 49, Nro 2, Sivut 24-25. <

https://www.diabetes.fi/files/11664/Diabetes_ja_laakari_-lehti_22020.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/317993>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Kaksijakoiset lymfosyytit tyypin 1 diabeteksen taustalla?

JARNO HONKANEN



FT, vanhempi tutkija
 PEDIA-laboratorio, kliinisen ja
 molekulaarisen metabolian
 tutkimusohjelma
 Helsingin yliopisto, Biomedicum
 jarno.honkanen@helsinki.fi

Solubiologian uudet tutkimusmenetelmät paljastivat tyypin 1 diabetesta sairastavilta kokonaan uuden soluryhmän, joka saattaa selittää beetasoluja tuhoavien T-solujen synnyn.

Läpi vuosikymmenten eräs immunologian kantavista opeista on ollut, että elimistössä on immuunipuolustuksen eri tarpeita varten ilmiänsultaan ja toiminnoiltaan tarkkaan rajattuja solupopulaatioita. Esimerkiksi adaptiivisen immunitetin on ajateltu perustuvan erilisinä pidettyihin T- ja B-lymfosyytteihin eli -imusoluihin, joista kummallakin on oma spesifinen antigeenitunnistusreseptorinsa.

Tutkimusmenetelmien ja muun teknologisen kehityksen seurauksena saadaan kiihtyvällä vauhdilla uutta tietoa, joka haastaa vallitsevat käsitykset. Esimerkkinä tästä on viime vuonna arvostetussa *Cell*-tiedelehdessä julkaistu tutkimus, jonka tekemiseen *Johns Hopkins* -yliopiston tutkijaryhmä on osallistunut.

Tutkimuksessa löydettiin tyypin 1 diabeetikoilta aiemmin tuntematon lymfosyyttipopulaatio, jolla saattaa olla merkitystä sairauden kehittymiseen johtavissa tapahtumissa (1). Tämä lymfosyyttipopulaatio ilmentää samanaikaisesti sekä T- että B-solujen antigeenitunnistuksessa keskeisiä T- ja B-solureseptoreita. T- ja B-solureseptorien lisäksi nämä kaksijakoiset lymfosyytit ilmentävät RNA- ja proteiinitasolla T-soluille spesifisiä CD3-pintaproteiineja sekä B-solulle spesifejä CD79a- ja CD79b-pintaproteiineja.



Uusi soluryhmä toimii aktiivisesti

Kaksijakoiset lymfosyytit aktivoituivat T-solureseptorisignaaloinnin ja CD28-välitteisen yhteisstimulaation seurauksena. Ne olivat toiminnallisia: ne alkoivat jakautua ja tuottaa sytokiinejä. Myös B-solureseptoristimulaatio aktivoi solut. Mielenkiintoinen havainto oli, että tyypin 1 diabeetikoilta löydettyjen kaksijakoisten lymfosyyttien T-solureseptorin ketjukokoonpano oli huomattavan kapea-alainen.

Tätäkin yllättävämpää oli, että lyhyt jakso (*complementarity determining region 3, CDR3*) tyypin 1 diabeetikoiden kaksijakoisten lymfosyyttien B-solureseptorin geneettisestä koodista koodasi lyhyttä peptidiä, jonka havaittiin tarkemmissa tutkimuksissa sitoutuvan voimakkaasti HLA-DQ8-molekyyliin antigeenejä esittelevissä soluissa. Lisäksi se kykeni aktivoimaan tehokkaasti tyypin 1 diabeetikoiden insuliinispesifisiä T-auttajasoluja. Tutkijat nimesivät tämän peptidijakson *x-klonotyypiksi*.

FACS = *fluorescence-activated cell sorting* on virtausytometrinen menetelmä, jolla lasketaan, lajitellaan, eritellään ja eristetään hiukkasia, esimerkiksi eläviä soluja. Menetelmässä eri soluryhmät erotetaan toisistaan portein (*gates*). Porttiarvojen asettaminen on keskeistä tulosten luotettavuuden ja tulkinnan kannalta.

Onko vastaavia solutyyppisiä kaikilla suuren HLA-riskin kantajilla vai liittyvätkö ilmiöt erityisesti tyypin 1 diabetekseen sairastumiseen?

Kuva: Shutterstock

Merkittävät erot verrokeihin

Terveellä verrokilla CDR3-jakson aminohapporakenne poikkeaa tyypin 1 diabeetikoiden vastaavasta, ja tämän peptidin kyky aktivoida T-auttajasoluja oli heikko. Kaksijakoisten lymfosyyttien B-solureseptorin geneettinen koodi kyettiin selvittämään vain yhdeltä terveeltä verrokkilta solujen harvalukuisuuden vuoksi. Laajassa naiivien ja muistisolujen B-solureseptorin sekvenssejä sisältävässä tietokannassa ei siinäkään havaittu vastaavaa aminohapposekvenssiä kuin tyypin 1 diabeetikoiden soluissa.

Tutkimuksessa havaittiin myös, että tyypin 1 diabeetikoilla esiintyvien kaksijakoisten lymfosyyttien x-klonotyypin sisältävät monoklonaaliset vasta-aineet olivat autoreaktiivisia T-auttajasoluja kohtaan ja estivät insuliinispesifisten tetrameerien sitoutumisen T-solureseptoriin. Nämä vasta-aineet kykenivät aktivoimaan insuliinispesifejä T-auttajasoluja.


Vihdoin selitys tuhoisalle autoimmuunireaktiolle?

Tutkimuksen tulokset saattavat selittää, miten autoaktiiviset, beetasoluja kohtaan hyökkäävät T-solut syntyvät tyypin 1 diabeteksessä. Tutkimustulosten varmentaminen ja niiden merkityksen selvittäminen tyypin 1 diabeteksen patogeneesissä vaativat kuitenkin lisää tutkimustyötä. On tärkeää vastata tulevaisuudessa useisiin avoimiksi jääneisiin kysymyksiin. Esimerkiksi onko vastaavia solutyyppisiä kaikilla suuren HLA-riskin kantajilla vai liittyvätkö ilmiöt erityisesti tyypin 1 diabetekseen sairastumiseen? Entä mitkä ovat näiden ilmiöiden vaikutukset T-solujen säätelymekanismeihin, kuten säätelien valkosolujen toimintaan?

Tutkimuksen keskeisimmät heikkoudet ovat monelle diabetestutkijalle tuttuja. Ongelmat liittyvät ensisijaisesti pieneen aineistokokoon, verokkiryhmän kaltaistukseen HLA-riskigenotyypin osalta sekä modernien tutkimusmenetelmien vaativuuteen. Kaksijakoisten lymfosyyttien esiintymistä ja ominaisuuksia oli tässä työssä tutkittu tyypin 1 diabetekseen jo sairastuneilla, joiden HLA-riski oli suuri. Heidän ikänsä vaihteli 16 ja 73 vuoden välillä ja sairauden kesto 2,5 kuukaudesta aina 53 vuoteen.

Ajattelua laatikon ulkopuolelta

Tulevaisuudessa on ensiarvoisen tärkeää tutkia löydetyn kaksijakoisen lymfosyyttipopulaation ilmentymistä seuranta-asetelmassa lapsilla, joiden riski sairastua tyypin 1 diabetekseen on suuri ja joista on muutenkin tarkat tiedot. Tähän suomalaiset, nyt jo päättäneet ja käynnissä olevat seurantatutkimukset antavat erinomaiset edellytykset.

Cell-lehden artikkelissa kirjoittajat esittävät löydönsä pohjalta monia uusia ajatuksia siitä, miten tyypin 1 diabeteksen taustalla oleva autoimmunitaetti saattaa kehittyä. Työ herättää pohtimaan, mitä me tosi-asiansa tiedämme tyypin 1 diabeteksen kehittymiseen liittyvistä tapahtumista. Ilmiselvää on, ettemme tiedä vielä tarpeeksi. Tutkimuksen lopullinen arvo punnitaan tulevaisuudessa. Tutkimus on joka tapauksessa merkittävä uusi T-solubiologinen avaus ja muistutus siitä, että tärkeitä asioita saattaa löytää ajattelemalla toisinaan laatikon ulkopuolelta. Tässä yhteydessä voisi varmaankin myös puhua *FACS-geitin* ulkopuolelle katsomisesta. 

Kirjallisuus

1. Ahmed R, Omidian Z, Giwa A, ym. A public BCR present in a unique dual-receptor-expressing lymphocyte from type 1 diabetes patients encodes a potent T cell autoantigen. *Cell* 2019;177(6):1583-99 e16.