

Tiivistelmä

Pleuraalinen mesoteliooma on harvinainen, työperäiseen asbestialtistukseen liittyvä syöpä, jonka ennuste on huono. Taudin kasvainsolujen heterogeenisuus vaikuttaa merkittävästi sen kulkuun ja hoitovasteeseen, mutta perinteiset diagnostiset menetelmät eivät kykene kuvaamaan tätä monimuotoisuutta riittävällä tarkkuudella.

Tämä TSR-rahoitteinen Post doc -tutkimushanke suoritettiin Raphael Buenon tutkimusryhmässä Brigham and Women's Hospitalissa, Bostonissa osana kansainvälistä mesoteliooma-ohjelmaa. Tutkimusryhmässä tunnistettiin kuvaamaton sitoutumaton (uncommitted) kasvainsolutyyppi, joka esiintyy erityisesti bifaasisissa mesoteliooma kasvaimissa ja liittyy huonoon ennusteeseen. Tutkimusryhmän julkaisema laaja moniominen analyysi validoi tälle solutyypille kaksi prognostista biomarkerikandidaattia: MEST-proteiini sitoutumatonta solutyypistä varten ja mesoteliini epiteliaalista solutyypistä varten. Näiden yhdistelmä jakoi epiteliaalisen mesoteliooman potilaat kahteen ryhmään, joiden mediaanieliniät olivat 13 ja 27 kuukautta. Lisäksi tunnistettiin GAS6-AXL- ja TGF- β -signaalireittien rooli solutilan säätelyssä ja lupaavina lääkehoidon kohteina sarkomatoidissa mesotelioomassa.

Hankkeen aikana tutkimusryhmässä on kuratoitu laajaa moniomista aineistopohjaa jatkohypoteesien tutkimiselle. Stipendikauden aikana ryhmässä rakennettiin yksisolu-RNA sekvensointikirjastoja yli 190 mesoteliooma tuorenäytteestä, sekä tuotettiin spatiaalitranskriptomiikka aineistoa yli 50 mesotelioomapotilaan arkistoiduista FFPE näytteistä. Primaarikasvainten ohella noin viidenkymmenen mesoteliooma potilaan uusiutumakasvaimia on sekvensoitu, mikä luo erinomaisen pohjan jatkohypoteesien testaamiselle. Alustavien tulosten mukaan mesotelioomakasvaimet kehittyvät kohti mesenkymaalisempaa fenotyyppiä syövän uusiutuessa.

Hankkeen seuraava vaihe keskittyy uusiutuneen mesoteliooman genomisen ja transkriptomisen evoluution tutkimiseen. Hankkeen tuloksilla on potentiaalisia kliinisiä sovellutuskohteita diagnostiikassa ja seulonnassa.

Käsikirjoitusvaiheessa olevat julkaisut:

- **Genomic and Transcriptomic Evolution of Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma** Topias Karjula, David Severson, Raphael Bueno et al. Journal of Thoracic Oncology.