

Väitöksiä ja tutkimuksia gelsoliini amyloidoosista.

Kuinka geenivirhe aiheuttaa potilaiden solu- ja kudosoireet

Matemaattis-luonnontieteellisessä tiedekunnassa esitettiin 4.8.2000 tarkastettavaksi FM **Hannele Kankaan** väitöskirja ”*Familial Amyloidosis of the Finnish Type (FAF) – Consequences of Amyloidosis-Associated Mutation for Gelsolin Processing and Function*”.

Tutkimus kuuluu biokemian alaan.

Vastaväittäjänä oli professori **Markku Jalkanen** (Turun yliopisto) ja kustoksena professori **Carl Gahmberg**.

Suomalainen amyloidoosi (familial amyloidosis, Finnish type (FAF), Kymenlaakson tauti, Meretojan tauti) on tautiperimäämme kuuluva vallitsevasti periytyvä sairaus, joka ilmenee potilailla mm.

sarveiskalvorappeutumana, kasvohermohalvauksena ja muina hermosto-oireina sekä iho-oireina. Potilaiden eri kudoksiin, mm. ääreis- ja keskushermostoon, ihoon ja verisuonten seinämiin kertyy gelsoliini-nimisen valkuaisaineen hajoamistuotteista koostuvaa vaikeasti liukenevaa amyloidia. Gelsoliinia löydetään sekä solujen sisältä, plasmasta että soluvälitilasta eri kudoksissa ja sen tehtävänä on mm. huolehtia erään solun tukirangalle välttämättömän valkuaisaineen muokkauksesta. Sen sijaan amyloidi on monen mm. keskushermoston taudin kudoksiin kertyvää sairaalloista materiaalia, jonka koostumus vaihtelee eri amyloidisairauksissa. FAF-potilailla on gelsoliin 187. aminohappo (aspartaatti) vaihtunut joko asparagiiniksi tai tyrosiiniksi. Vaikka geenivirhe tunnetaan, on vielä selvitettävä kuinka tämä muutos aiheuttaa FAF-amyloidin kertymisen ja potilaiden kudosoireet.

Tässä väitöskirjatyössä onkin tutkittu FAF-taudin tautimekanismeja solutasolla. Olemme tutkineet potilaiden sekä normaalin että mutantin gelsoliinin prosessointia ja toimintaa ilmentämällä niitä erilaisissa soluissa. Osoitimme mutaation vaurioittamaa gelsoliinia tuottavissa soluviljelmissä ensimmäisen patologisen muutoksen, joka ilmeisesti laukaisee koko potilaiden tautiprosessin: potilaiden gelsoliini pilkotaan soluissa väärin, minkä seurauksena heidän kudoksiinsa alkaa kertyä gelsoliinista koostuvaa amyloidia.

Selvittäessämme kuinka gelsoliini-geenin mutaatio johtaa syntyneen valkuaisen virheelliseen pilkkoutumiseen, osoitimme ilmiön syyksi geenimutaation vaurioittaman sairaan proteiinin vääränlaisen laskostumisen. Normaalisissa gelsoliini-proteiinissa on rikkisilta, joka auttaa

proteiinin oikean, toimivan muodon aikaansaamisessa. Amyloidoosin aiheuttava mutaatio estää tämän rikkisillan syntymisen ja johtaa näin mutantin potilaiden gelsoliinin epänormaaliin pilkkoutumiseen ja vuosien kuluessa amyloidin kertymiseen kudoksiin. FAF-gelsoliinin virheellinen pilkkoutuminen oli erityisen runsasta hermosoluissa tai niiden kaltaisissa soluissa ja niinpä hermosoluilla ilmeisesti onkin erityinen rooli amyloidoosin syntymekanismeissa. Amyloidoosi-ilmiön syntymekanismeja selvittävän työn tuloksilla saattaa olla merkitystä myös yleisempien amyloidin kertymiseen johtavien sairauksien kuten Alzheimerin taudin solu- ja kudostason tapahtumien ymmärtämiselle. Tulevaisuudessa tästä tiedosta on hyötyä myös suomalaisen amyloidoosin lieventämiseen ja hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kehittämiseksi.