

***PDPR* gene variants predisposing to papillary thyroid cancer**

Pamela Brock^{1*}, Myriam Sevigny^{2,*}, Sandya Liyanarachchi³, Daniel F. Comiskey Jr.³, Wei Li³,
Saila Saarinen⁴, Ayse Selen Yilmaz⁵, Anni I. Nieminen⁶, Matthew D. Ringel³,
Päivi Peltomäki⁴, Saara Ollila², Taina T. Nieminen⁴

Thyroid, julkaistu verkossa 7.12.2023.

PDPR-geenin mutaatiot papillaarisen kilpirauhassyövän taustalla

Koskaan aiemmin *PDPR*-geenin mutaatioita ei ole yhdistetty syöpään. Yhdysvaltalaisen suvun kaikilta papillaarista kilpirauhassyöpää sairastavilta potilailta löytyi *PDPR*-mutaatio, joka tekee *PDPR*-proteiinin toimimattomaksi. Lisäksi satunnaisen kilpirauhassyövän aineistosta löytyi viisi eri *PDPR*-mutaatiota, joista ainakin yksi johti *PDPR*-proteiinin toimimattomuuteen. *PDPR* on mitokondriogeeni ja osallistuu pyruvaattidehydrogenaasin säätelyyn. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella *PDPR*:llä on ensisijainen rooli kilpirauhassyöpäsolujen glukosiaineenvaihdunnan säätelyssä. Glukosiaineenvaihdunnan häiriöitä on todettu monissa muissakin syövässä, ja se voi tarjota kilpirauhassyövän hoitomuotojen kehityskohteen.

Papillaarinen kilpirauhassyöpä on yleisin kilpirauhassyövän muoto. Suvuittain esiintyvän papillaarisen kilpirauhassyövän alttiusgeenit ovat suurimmaksi osaksi tuntemattomia. Yhdysvaltalaisuvun neljältä papillaarista kilpirauhassyöpää sairastavalta ja yhdeltä harvinaiseen sylkirauhassyöpään 14-vuotiaana sairastuneelta löytyi *PDPR*-geenin silmukointimutaatio (c.361+1G>C p.Ala78HisfsTer32*), kun taas muutos puuttui suvun terveiltä jäseniltä.

CRISPR-Cas9-tekniikan avulla mallinnettiin viallisen *PDPR*-geenin toimintaa normaaleissa kilpirauhassoluissa ja kilpirauhassyöpäsoluissa. Pyruvaattidehydrogenaasikompleksin lisääntynyt fosforylaatio, vähentynyt hapenkulutus ja glukosiaineenvaihdunnan muuntuminen seriini-glysiinisignaaloinnin

suuntaan oli ominaista *PDPR*-puutteellisille kilpirauhassoluille. Yhdessä muutokset viittaavat mitokondrioiden toiminnan häiriöön. Lisäksi TCGA-tietokannan lähes sadan kilpirauhaskasvaimen RNA:n ilmentymistä vertaamalla havaittiin, että *PDPR*-geeni ilmentyi huomattavasti vähemmän kilpirauhassyövässä verrattuna vastaaviin normaaleihin kilpirauhaskudoksiin. Siten *PDPR*-geeni saattaa toimia kasvunrajoitegeenin tapaan kilpirauhassyövässä.

Löydösten ansiosta on mahdollista kohdentusti etsiä erityisesti papillaarista kilpirauhassyöpää sairastavilta potilailta *PDPR*-geenin mutaatioita. Tulevaisuudessa *PDPR*-geenin toimintaan perustuva geenihoido ja *PDPR*:n aineenvaihduntareittiin kohdistuvat tai mitokondrioiden toimintaa ylläpitävät lääkkeet voivat tulla mahdollisiksi. Nämä voivat entisestään parantaa hoitotuloksia, vaikka papillaarisen kilpirauhassyövän hoidossa saavutetaan yleensä hyvä vaste. ■

¹Division of Human Genetics, Department of Internal Medicine, The Ohio State University, Columbus, USA; ²Translational syöpä lääketieteen tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ³Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Departments of Internal Medicine and Molecular Medicine and Therapeutics, The Ohio State University College of Medicine and Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, USA; ⁴Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto; ⁵Department of Biomedical Informatics, The Ohio State University, James Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, USA; ⁶Metabolomiikkayksikkö, Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto