



Jani
Huuhtanen
LL,
väitöskirjatutkija,
Helsingin yliopisto ja
Aalto-yliopisto

Tekoälymalli melanooman ja muiden syöpien diagnostiikassa ja hoidossa

Tunnistamalla T-solujen kohteet tekoälymallilla voidaan edistää ihosyöpäpotilaiden aiempaa tehokkaampaa hoitojen kohdistamista, ja menetelmä on yleistettävissä myös muihin syöpiin, autoimmuunisairauksiin ja infektioihin.

Ihmisen oppiva immuunijärjestelmä perustuu valkosolujen tarkkaan kykyyn tunnistaa elimistölle vieraita taudinaiheuttajia ja aloittaa puolustusreaktio näitä vastaan. Immunitetti on jatkuvasti oppiva järjestelmä, joka muistaa aiemmin kohtaamansa taudinaiheuttajat, mihin esimerkiksi rokotteiden teho perustuu. Siten ihmisen immuunijärjestelmä onkin tarkin mahdollinen potilastietojärjestelmä

ja kantaa mukanaan historiaa kaidista yksilön kohtaamista taudinaiheuttajista.

Tämä tieto on kuitenkin varsin hankalasti saatavilla potilasnäytteistä.

Oppiva immuunijärjestelmä voidaan jakaa karkeasti kahteen osaan, joista B-solujen pääsääntöisenä tehtävänä on tuottaa vasta-aineita taudinaiheuttajia kohtaan, kun taas T-solujen tehtävänä on ajaa kohteensa solukuolemaan solukontaktissa. Vasta-aineiden tunnistaminen perinteisin laboratoriomenetelmin on verrattain yksinkertaista, minkä vuoksi vasta-aineilla on jo useita käyttötarkeitä terveydenhuollossa.

Vastaavasti T-solujen kohteiden tunnistaminen

on ollut laajasta tutkimuksesta huolimatta hankalaa, vaikka T-solujen merkitys puolustusreaktiossa esimerkiksi viruksia ja syöpää vastaan on oleellisen tärkeä.

Tekoäly auttaa tunnistamaan T-solujen kohteet ennennäkemättömässä skaalassa

T-solut tunnistavat kohteensa avain ja lukko -periaatteella, jossa avaimena toimii T-solun pinnalla oleva T-solureseptori (TCR, T-cell receptor) ja lukkona taudinaiheuttajan tuottama proteiini, jota esitellään human leukocyte antigen (HLA) molekyylin kautta patologisen solun pinnalla.

Yhdellä henkilöllä arvioidaan olevan erilaisia T-solujen avaimia, TCR:iä, yli 10²¹–28, mikä ylittää selvästi esimerkiksi tähtien määrän Linnunradassa. Tämän vuoksi perinteisin solulaboratoriomenetelmien T-solujen kohteiden kartoittaminen vaatii runsaasti resursseja ja antaa vain pienen määrän tietoa yksittäisestä potilasnäytteestä.

Aalto-yliopiston ja Helsingin yliopiston tutkijat ovat siksi tutkineet näitä perinteisillä tekniikoilla tuotettuja avain-lukko – eli TCR-epitoppi -pareja

” Tekoälymallia on laajimmin käytetty levinneen melanooman tutkimuksessa.

ja luoneet tekoälymallin, jonka avulla aiemmin kartoittamattomien T-solujen kohteita voidaan ennustaa (1,2). Tekoälymalli antaa jokaiselle TCR:lle todennäköisyyden nolasta yhteen sen perusteella, tunnistaa-ko TCR epitooppikohdetta vai ei.

Luotu tekoälymalli on joustava ja sovellettavissa periaatteessa kaikkia kohtiamme taudinaiheuttajia vastaan, kunhan kokeellisesti tuotettuja avain-lukko-pareja on tarpeeksi. Tekoälymallin avulla on selvitetty jo muun muassa T-soluvasteen kehitystä tehohoitoon johtavassa COVID-19 infektiossa, miten hepatiitti B-virusta tunnistavien T-solujen väsyessä infektio voi muuttua hepatosellulääriseksi karsinoomaksi, miten sytomegaloviruksen reaktivoituu leukemiahoitojen aikana sekä miten eri epitooppi kohteet liittyvät T-soluisen leukemian syntyyn (1-4).

Melanoomaa tunnistavat T-solut auttavat melanooman varhaisessa tunnistamisessa

Tähän mennessä tekoälymallia on laajimmin hyödynnetty levinneen melanooman tutkimuksessa. Helsingin yliopiston, HUS Syöpäkeskuksen, Aalto-yliopiston ja Stanfordin yliopiston tutkijat tutkivat tekoälymallillansa lähes 500 ihosyöpäpotilaan näytteet ja vertasi niitä lähes 1000 terveen ihmisen näytteeseen. Näistä näytteistä tutkijat yksinkertaisesti laskivat ihosyöpää tunnistavien T-solujen määrää. Aiemmin vastaavaa tutkimusta on pystytty tekemään vain kymmenistä näytteistä kerrallaan.

Melanoomapotilailla löytyi odotetusti enemmän ihosyöpää tunnistavia T-soluja verenkierrosta kuin terveiltä. Jatkossa tällaista tutkimusta voidaan hyödyntää esimerkiksi kehittämällä verikoe, jolla voidaan tutkia mahdollista varhaisen vaiheen syöpää.

Melanoomaa tunnistavat T-solut voivat kohdentaa immuunivasteen vapauttajia potilaille, jotka niistä hyötyvät

Elimistön oman puolustusjärjestelmän hostaminen esimerkiksi immuunivasteen vapauttajien avulla, kuten anti-PD1 ja anti-CTLA4 hoidoilla, on osoittautunut erityisen tehokkaaksi hoitomuodoksi erityisesti levinneen melanooman hoidossa.

500 potilaan aineistossa tutkijat havaitsivat että melanoomapotilaat, joilla oli enemmän ihosyöpää tunnistavia T-soluja, hyötyivät todennäköisemmin puolustusjärjestelmää aktivoivista immuunivasteen vapauttajahoidoista (anti-PD1, anti-CTLA4) kuin potilaat, joilta nämä T-solut puuttuivat (5).

Tämä johtaa ajattelemaan, että tulisiko muitakin puolustusjärjestelmän osia kuin T-soluja aktivoida syövässä. Siksi muiden hoitojen kohdistaminen muihin immuunijärjestelmän jarruihin, kuten LAG3 molekyylin, joka ilmenee T-solujen lisäksi runsaasti myös luonnollisissa tappajasoluissa (NK-soluissa, natural killer cell), on erityisen kiinnostava tutkimuskohde. NK-solujen tehtävänä on auttaa erityisesti silloin, kun vieraat taudinaiheuttajat tai tässä tapauksessa syöpäsolut yrittävät piiloutua T-soluilta esimerkiksi piilottamalla pinta-antigeenit, joita T-solut tunnistavat.

Siksi tutkijat osallistuivat HUSin Syöpäkeskuksen tutkimukseen, jossa levinnyttä melanoomaa sairastavia potilaita hoidettiin varhaisen vaiheen faasi I hoidossa anti-LAG3 (relatlimab) ja anti-PD1 (nivolumab) hoidoilla. Vertaamalla hoidoista hyötynyttä ja hyötymättömiä potilaita, tutkijat huomasivat, että suurin ero potilasryhmien välillä ei löytynyt kukaan T-soluissa, vaan NK-soluissa. Tämä osoittaa, että melanoomaa tunnistavia T-soluja mittaamalla voitaisiin

mahdollisesti ohjata potilaita saamaan immuunivasteenvapauttajia, joista he todennäköisemmin hyötyvät.

Tekoälymallilla muiden syöpien kimppuun

Tekoälymallit ovat yleistyneet räjähdysmäisesti lääketieteessä, mutta niiden saaminen kliiniseen käyttöön vaatii pitkäjänteistä yhteistyötä lääkäreiden ja tekoälytutkijoiden välillä. Jatkotutkimuksessa on tarkoitus paneutua nyt kehitetyn tekoälymallin hyödyntämiseen potilastyössä ja selvittää, voidaanko sillä saavuttaa vastaava ennustetehoa myös varhaisemmassa ihosyövässä sekä muissa syövässä, kuten munuaissyövässä, keuhkosityövässä ja eriverisyövässä.

Kirjallisuutta

1. Jokinen, E., Huuhtanen, J., Mustjoki, S., Heinonen, M. & Lähdesmäki, H. Predicting recognition between T cell receptors and epitopes with TCRGP. *PLoS Comput. Biol.* 17, e1008814 (2021).
2. Jokinen, E. et al. TCRconv: Predicting recognition between T cell receptors and epitopes using contextualized motifs. *Bioinformatics* (2022) doi:10.1093/bioinformatics/btac788.
3. Huuhtanen, J. et al. IFN- with dasatinib broadens the immune repertoire in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Invest.* 132, (2022).
4. Huuhtanen, J. et al. Single-cell characterization of leukemic and non-leukemic immune repertoires in CD8+ T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Nat. Commun.* 13, 1981 (2022).
5. Huuhtanen, J. et al. Evolution and modulation of antigen-specific T cell responses in melanoma patients. *Nat. Commun.* 13, 5988 (2022).
6. Huuhtanen, J. et al. Single-cell characterization of anti-LAG3+anti-PD1 treatment in melanoma patients. *J. Clin. Invest.* (2023) doi:10.1172/JCI164809.