

**Jani Huuhtanen**

Hematology Research Unit Helsinki,
Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus

Disputation 28.5.2024, Helsingfors
universitet

Opponent: professor Catherine Wu,
Harvard Medical School, USA

Handledare: professor Satu Mustjoki
och professor Harri Lähdesmäki

Immunförsvaret måste hitta en balans mellan att vara för svagt och för starkt. Ett underaktivt immunförsvar kan leda till infektioner och cancer, medan ett överaktivt kan angripa kroppens egen vävnad och orsaka autoimmuna sjukdomar. Därför är det viktigt att kunna övervaka immunförsvaret i klinisk praktik. Encellssekvensering är en ny teknik, som gör det möjligt att undersöka immunförsvarets funktioner med en precision som vi inte haft tidigare.

I min avhandling använde vi encellssekvensering för att titta på immunförsvarets roll i olika kliniska situationer. Vi undersökte bland annat hur patienter svarar på nya cancerbehandlingar i kliniska prövningar och hur autoimmuna sjukdomar uppstår.

I studie 1 utvecklade vi ett maskininlärningsverktyg som kan förutsäga vilka T-celler som känner igen cancer. Detta verktyg skulle kunna användas för att diagnostisera patienter med ett blodprov för att förutse återfall i sjukdom och bedöma hur väl de kommer att svara på anti-PD1-immunterapi. I studie 2 såg vi att den nya kombinationsbehandlingen med anti-LAG3 + anti-PD1 kan fungera genom att aktivera både specifika NK-celler och tumorspecifika T-celler

hos melanompatienter som svarar bra på behandlingen.

I studie 3 undersökte vi patienter med kronisk myeloisk leukemi som fick den experimentella kombinationen dasatinib + IFN- α . Vi fann att patienterna hade nytta av läkemedlens motsatta effekter: dasatinib gjorde immunförsvaret mer moget men mindre aktivt, vilket IFN- α sedan kunde återställa.

Studie 4 fokuserade på en ovanlig form av leukemi, nämligen storgranulär T-cells lymfocyt leukemi med autoimmun bakgrund. Vi fann att det friska immunförsvaret runt de maligna T-cellerna spelar en roll för att upprätthålla sjukdomen. I studie V identifierade vi T-celler med gemensam specificitet tillsammans med aktiva NK-celler som orsak till immunmedierad aplastisk anemi, en sjukdom där benmärgen slutar producera blodkroppar.

Sammanfattningsvis visar avhandling- en att immunövervakning på encellsnivå är ett kraftfullt verktyg för att förstå immunförsvarets komplexa roll vid cancer och autoimmuna sjukdomar. Resultaten kan leda till förbättrad sjukdomsdiagnostik och möjlighet att dela in patienter i nya undergrupper och öppnar upp för mer individanpassade behandlingar.

**Michelle Renlund-Vikström**

Nya barnsjukhuset, Helsingfors universitet och Helsingfors universitetscentralsjukhus, och Medicinska forskningsinstitutet Minerva

Disputation 7.6.2024 Helsingfors universitet

Opponent: Nicole Sekarski-Hunkeler,
Université de Lausanne,
Lausanne, Schweiz

Handledare: Taisto Sarkola,
Nya barnsjukhuset, Helsingfors universitet och Helsingfors universitetscentralsjukhus, och Medicinska forskningsinstitutet Minerva

Preeklampsiexponerade barns kardiovaskulära hälsa i prepubertal ålder

Högt blodtryck är den viktigaste hälsorelaterade orsaken till ökat antal funktionsjusterade levnadsår. Det är också en nyckelfaktor i utvecklingen av kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet. Preeklampsi och andra hypertensiva tillstånd under graviditeten påverkar upp till 10 procent av graviditeter globalt. Ett barn exponerat för preeklampsi under graviditeten har visats ha ökad risk att utveckla hypertoni och hjärninfarkt i vuxen ålder. Det finns bara begränsat med data gällande preeklampsiexponerade barns kardiovaskulära riskprofiler och hur dessa är relaterade till modern, graviditeten och perinatale faktorer.

Syftet med denna doktorsavhandling var att jämföra kardiovaskulära riskprofiler, innefattande blodtryck, artärstelhet, artärväggen och dess tjocklek, hjärtfrekvensvariabilitet samt hjärtats struktur och funktion bland 182 prepubertala preeklampsiexponerade barn (varav 46 tidigt debuterande med diagnos före graviditetsvecka 34 + 0) och 85 kontrollbarn i samma ålder. Jämförelsen gjordes 8–12 år efter födseln. Vi evaluerade möjliga associationer mellan parametrarna och modern, graviditeten och perinatale faktorer, innefattande barnets födelsestorlek och gestationsålder samt jämförde dem med barnets postnatale tillväxt, blodtryck, kropps-

storlek och kroppssammansättning samt övriga prepubertala kardiovaskulära riskfaktorer, såsom lipider, glukos och föräldrarnas rökning.

Avhandlingen ger vid handen att preeklampsiexponerade barn uppvisar en ofördelaktig kardiovaskulär riskprofil redan i prepubertal ålder med förhöjt blodtryck, ökad central och perifer artärstelhet samt med mer klotformad höger hjärtkammare och lindriga förändringar i vänster hjärtkammarens funktion. Detta kan indikera utveckling av kardiovaskulär sjukdom redan i tidig ålder. Barnens kroppsstorlek och kroppssammansättning, hjärtfrekvensvariabilitet, halspulsåderns artärstelhet, artärernas intima-media- och adventitietjocklek, hjärtats vänster kammarens massa och vänster förmaks volym samt lipider, glukos, insulin eller högkänsligt C-reaktivt protein var dock inte associerade med preeklampsiexponering.

Moderns systoliska blodtryck under tidig graviditet samt barnets hämmande fostertillväxt och prematuritet var starkt förknippade med de preeklampsiexponerade barnens förhöjda systoliska blodtryck. Dessa skillnader var större hos barn utsatta för tidigt debuterande preeklampsi under graviditeten. Hos prepubertala barn ökade artärväggens tjocklek och hjärtats vänster kammarens massa av det förhöjda blodtrycket, medan hjärtats vänster kammarens massa och vänster förmaks volym ökade av barnens kroppsfett.