

# **Genetic evidence for efficacy of targeting IL-2, IL-6 and TYK2 signalling in the prevention of type 1 diabetes: a Mendelian randomisation study**

Syventävien opintojen opinnäyte  
Lääketieteellinen tiedekunta

Tekijä:  
Tea Heikkilä

Ohjaaja:  
LT Jaakko Koskenniemi

22.10.2025  
Turku

Syventävien opintojen opinnäyte

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma, Biolääketieteen laitos, Integratiivinen fysiologia ja farmakologia, DIPP-tutkimus

**Tekijä:** Tea Heikkilä

**Otsikko:** Genetic evidence for efficacy of targeting IL-2, IL-6 and TYK2 signalling in the prevention of type 1 diabetes: a Mendelian randomisation study

**Ohjaaja:** LT Jaakko Koskenniemi

**Sivumäärä:** 21 sivua

**Päivämäärä:** 22.10.2025

**Avainsanat:** IL-2, IL-6, kolokalisaatio, mendelistinen satunnaistaminen, TYK2, tyypin 1 diabetes

Tavoitteet

Tavoitteenamme oli tutkia, löytyykö geneettistä näyttöä jo käytössä tai kliinisissä tutkimuksissa olevien lääkkeiden hyödyistä tyypin 1 diabeteksen ehkäisyssä.

Menetelmät

Hyödynsimme genomilaajuisia assosiaatiotutkimuksia (GWAS), jotka käsittelevät tyypin 1 diabeteksen riskiä, kokoveren geeniekspressiota ja seerumin proteiinitasoa analysoidaksemme geneettisiä monimuotoisuutta seitsemän potentiaalisen lääkevaikutuskohteen läheisyydessä. Tarkastelimme kolokalisaation avulla, ovatko samat geenivariantit yhteydessä sekä tyypin 1 diabeteksen riskiin että näihin lääkevaikutuskohteisiin. Jos yhteisiä geenivariantteja löytyi, käytimme mendelististä satunnaistamista (Mendelian randomisation) yhteyksien suunnan ja voimakkuuden arvioimiseen. Teimme myös mendelistiseen satunnaistamiseen perustuvan analyysin, joka keskittyi yksinomaan lääkevaikutuskohteiden toiminnallisiin variantteihin.

Tulokset

Kolokalisaatioanalyysi osoitti, että sama perimän monimuotoisuus säätelee veren geeniekspressiota ja tyypin 1 diabeteksen alttiutta geenien IL2RA (IL-2-reseptorin alayksikkö  $\alpha$  [IL2RA]), IL6R (IL-6-reseptori [IL6R]) ja IL6ST (IL-6-sytokiiniperheen signaalinvälittäjä [IL6ST]) läheisyydessä (posterioriset todennäköisyydet 100 %, 96,5 % ja 97,0 %). Yhden keskihajonnan suuruinen kasvu IL2RA-, IL6R- ja IL6ST-geenien ilmentymisessä on yhteydessä tyypin 1 diabeteksen riskiin seuraavasti: IL2RA: OR 0,22 (95 %:n luottamusväli 0,17–0,27), IL6R: OR 1,98 (1,48–2,65) ja IL6ST: OR 1,90 (1,45–2,48). Missense-variantteja (vaihtomutaatiovariantteja) hyödyntäen havaitsimme, että geneettisesti välitetty TYK2-geenin (tyrosiinikinaasi 2) ekspresiotaso on yhteydessä tyypin 1 diabeteksen riskiin (OR 0,61 [95 %:n luottamusväli 0,54–0,69]).

Johtopäätökset ja tulkinta

Tuloksemme tukevat IL-2-, IL-6- ja TYK2-signaalointireittien kohdentamista tyypin 1 diabeteksen ehkäisyssä.

## **Sisällys**

**1 IL-2-signaointi .....4**

**Lähteet.....6**

## 1 IL-2-signalointi

Sytokiinien välittämä signalointi säätelee immuunijärjestelmän toimintaa reseptorien kautta. Sytokiinien signalointireitit ovat olleet lääkekohteita kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkitaan esimerkiksi syövän immunoterapiaa tai autoimmuunisairauksia. Molemmissa keskeisiä ovat T-solut, jotka joko aktivoivat tai jarruttavat immuunijärjestelmää T-solun tyypistä riippuen. Autoimmuunisairauksissa immuunijärjestelmä reagoi liiallisesti elimistön omia kudoksia kohtaan, koska immuunivasteita hillitsevien T-säätelijäsolujen toiminta on häiriintynyt tai määrä vähentynyt [1].

T-säätelijäsolujen tehtävä on muiden immuunipuolustuksen solujen toiminnan jarruttaminen. T-säätelijäsolut pitävät immuunipuolustuksen tasapainossa hillitsemällä immuunivastetta tehostavia soluja, kuten T-auttaja- ja T-tappajasoluja [2]. T-säätelijäsolujen keskeinen tehtävä on myös estää reaktiivisuus omia kudoksia kohtaan, sillä T-solujen kehittyessä osa omia kudoksia tunnistavista soluista jää eloon [3]. Autoimmuunisairauksissa T-säätelijäsolut eivät pysty estämään omiin kudoksiin reagoivien T-solujen toimintaa. Siten T-säätelijäsoluja on hyödyllistä tutkia, jotta alttius voitaisiin tunnistaa ja sairastuminen estää.

T-säätelijäsolujen toimintaan vaikuttavien sytokiinien signalointireitit ovat kiinnostavia lääkekohteita autoimmuunisairauksissa, kuten tyypin 1 diabeteksessa. Interleukiini-2 (IL-2) on T-säätelijäsoluja aktivoiva sytokiini, jota T-auttajasolut tuottavat erityisesti tunnistettuaan antigeenin. T-säätelijäsolut eivät itse tuota IL-2, mutta ovat riippuvaisia sen tuotannosta [3]. IL-2:n sitoutuminen reseptoriinsa aktivoi solun sisällä kolmea eri signalointireittiä, joista merkittävin on Jak-Stat-reitti [4]. IL-2 on T-solujen tärkeimpiä kasvutekijöitä, jolla on muiden sytokiinien tapaan monia eri tehtäviä immuunipuolustuksessa.

IL-2:lla on kaksijakoinen rooli immuunipuolustuksen säätelyssä, sillä pieni IL-2-pitoisuus vaimentaa ja korkea pitoisuus voimistaa immuunivastetta. Matala pitoisuus aktivoi ensisijaisesti T-säätelijäsoluja, kun taas korkeampi pitoisuus aktivoi muita immuunisoluja. Tämä selittyy IL-2-reseptorien erilaisella sitomiskyvyllä. IL-2-reseptoreja on kolmea eri luokkaa, joilla on kaikilla erilainen sitomiskyky. Voimakkaan sitomiskyvyn trimeeriset reseptorit sitovat IL-2 jo pienillä pitoisuuksilla, ja ne koostuvat  $\alpha$ -,  $\beta$ -, ja  $\gamma$ -ketjuista. Kohtalaisen sitomiskyvyn dimeeriset reseptorit taas koostuvat  $\beta$ - ja  $\gamma$ -ketjuista ja heikon sitomiskyvyn reseptorit  $\alpha$ -ketjusta. IL-2 vaikutus voi välittyä voimakkaan tai kohtalaisen sitomiskyvyn reseptorien kautta [4].

Kohtalaisen sitomiskyvyn reseptoreja on NK-solujen, T-muistisolujen ja lepotilassa olevien T-solujen pinnalla [4]. Niiden kautta viesti välittyy, jos IL-2-pitoisuus on suuri. T-säätelijäsolut ilmentävät lisäksi reseptorin  $\alpha$ -ketjua, jolloin muodostuu trimeerinen korkean sitomiskyvyn reseptori. Trimeerisiä reseptoreja on ohimenevästi myös muiden aktivoituneiden T-solujen pinnalla, mutta aktivaation edetessä ilmentyminen vähenee. T-säätelijäsolut ilmentävät trimeerisiä reseptoreja jatkuvasti, joten niitä voidaan selektiivisesti aktivoida pienillä IL-2-pitoisuuksilla.

Matala-annoksista aldesleukiinia eli IL-2-analogia annettiin kliinisessä tutkimuksessa tyypin 1 diabetekseen sairastuneille potilaille. Tutkimuksessa havaittiin selektiivinen T-säätelijäsolujen määrän kasvu, joka riippui annetun aldesleukiiniannoksen suuruudesta [5–7]. Vastavanlaisia tuloksia on saatu käänteisshyljinnässä [8], HCV-vaskuliitissa [9] sekä autoimmuunisairauksista SLE:ssä [10] ja alopecia areatassa [11]. Aldesleukiini on aiemmin hyväksytty käyttöön metastaattiseen melanoomaan ja munuaiskarsinomaan [12], mutta immuunivastetta aktivoivilla eli suurilla annoksilla toisin kuin autoimmuunisairauksissa.

IL-2-signalointireitti on potentiaalinen lääkekohde autoimmuunisairauksien ehkäisyssä ja etenemisen estossa. Autoimmuunisairauksissa IL-2:n roolia tukee IL2RA-geenin polymorfismin yhteys sairastumisriskiin [13]. IL2RA koodaa T-säätelijäsoluissa ilmentyvää IL-2-reseptorin  $\alpha$ -ketjua, joten IL2RA-geenin mutaatio voi johtaa vähentyneeseen T-säätelijäsolujen aktivaatioon. T-säätelijäsoluja selektiivisesti aktivoiva aldesleukiini on todettu turvallisiksi tyypin 1 diabeetikoilla, ja uusimpana tutkimuskohteena on ollut beetasolujen toiminnan säilyttäminen vastikään diagnoosin saaneilla [14]. Tulevaisuudessa IL-2-signalointireittiin kohdistuvat interventiot voivat auttaa estämään tai pysäyttämään alkaneen autoimmuunisairauden.

IL-2-signalointireitin merkittävyyttä tyypin 1 diabeteksessä tukee tutkimustuloksemme siitä, että IL2RA-geenin läheisyydessä on sekä tyypin 1 diabeteksen riskiin että IL2RA:n geeniekspressioon vaikuttava variantti. Kun tutkimme yhteyttä tarkemmin, havaitsimme, että lisääntynyt IL2RA:n geeniekspressio on yhteydessä pienempään tyypin 1 diabeteksen riskiin. Tämä selittyy todennäköisimmin sillä, että lisääntynyt IL2RA:n geeniekspressio on osoitus T-säätelijäsolujen tehokkaasta toiminnasta. Löysimme geneettistä näyttöä IL-2-signaloinnin yhteydestä tyypin 1 diabetekseen, ja tulosten perusteella aldesleukiinin tehokkuutta olisi hyödyllistä tutkia tyypin 1 diabeteksen ehkäisyssä.

## Lähteet

1. Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018 Jul 6;3(25):eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
2. Lu L, Barbi J, Pan F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol*. 2017 Nov;17(11):703-717. doi: 10.1038/nri.2017.75.
3. Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity*. 2010 Aug 27;33(2):153-65. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.004.
4. Mitra S, Leonard WJ (2018) Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. *J Leukoc Biol* 103(4):643–655. doi.org/10.1002/JLB.2RI0717-278R
5. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, Fonfrede M, Rosenzweig M, Bernard C, Klatzmann D. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec;1(4):295-305. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70113-X.
6. Todd JA, Evangelou M, Cutler AJ, Pekalski ML, Walker NM, Stevens HE, Porter L, Smyth DJ, Rainbow DB, Ferreira RC, Esposito L, Hunter KM, Loudon K, Irons K, Yang JH, Bell CJ, Schuilenburg H, Heywood J, Challis B, Neupane S, Clarke P, Coleman G, Dawson S, Goymer D, Anselmiova K, Kennet J, Brown J, Caddy SL, Lu J, Greatorex J, Goodfellow I, Wallace C, Tree TI, Evans M, Mander AP, Bond S, Wicker LS, Waldron-Lynch F. Regulatory T Cell Responses in Participants with Type 1 Diabetes after a Single Dose of Interleukin-2: A Non-Randomised, Open Label, Adaptive Dose-Finding Trial. *PLoS Med*. 2016 Oct 11;13(10):e1002139. doi: 10.1371/journal.pmed.1002139.
7. Seelig E, Howlett J, Porter L, Truman L, Heywood J, Kennet J, Arbon EL, Anselmiova K, Walker NM, Atkar R, Pekalski ML, Rytina E, Evans M, Wicker LS, Todd JA, Mander AP, Bond S, Waldron-Lynch F. The DILfrequency study is an adaptive trial to identify optimal IL-2 dosing in patients with type 1 diabetes. *JCI Insight*. 2018 Oct 4;3(19):e99306. doi: 10.1172/jci.insight.99306.
8. Matsuoka K, Koreth J, Kim HT, Bascug G, McDonough S, Kawano Y, Murase K, Cutler C, Ho VT, Alyea EP, Armand P, Blazar BR, Antin JH, Soiffer RJ, Ritz J. Low-

- dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med*. 2013 Apr 3;5(179):179ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.3005265.
9. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, Sene D, Cacoub P, Klatzmann D. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2067-77. doi: 10.1056/NEJMoa1105143.
  10. He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, Jin Y, Gan Y, Hu X, Jia R, Xu C, Hou Z, Leong YA, Zhu L, Feng J, An Y, Jia Y, Li C, Liu X, Ye H, Ren L, Li R, Yao H, Li Y, Chen S, Zhang X, Su Y, Guo J, Shen N, Morand EF, Yu D, Li Z. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016 Sep;22(9):991-3. doi: 10.1038/nm.4148.
  11. Castela E, Le Duff F, Butori C, Tichioni M, Hofman P, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*. 2014 Jul;150(7):748-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.504.
  12. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014 Jun 15;192(12):5451-8. doi: 10.4049/jimmunol.1490019.
  13. Garg G, Tyler JR, Yang JHM, et al (2012) Type 1 Diabetes-Associated IL2RA Variation Lowers IL-2 Signaling and Contributes to Diminished CD4+CD25+ Regulatory T Cell Function. *J Immunol* 188(9):4644–4653. doi.org/10.4049/jimmunol.1100272.
  14. Marcovecchio ML, Wicker LS, Dunger DB, Dutton SJ, Kopijasz S, Scudder C, Todd JA, Johnson PRV. Interleukin-2 Therapy of Autoimmunity in Diabetes (ITAD): a phase 2, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res*. 2020 Mar 20;5:49. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15697.1.