

Solubiologia tarjoaa uusia työkaluja silmän pintasairauksien hoitoon

## Silmän sarveiskalvon ennallistamisen biologiset menetelmät

**A**rviolta 285 miljoonaa ihmistä kärsii heikentyneestä näöstä; heistä 90 % elää kehittyvissä maissa. Tavallisia syitä huonoon näköön ovat korjaamaton likitaittoisuus ja silmänpohjan ikärappeuma (Lancet 2012). Sokeita on kaikkiaan noin 50 miljoonaa, ja tavallisimpia sokeuteen johtavia silmäsairauksia ovat kaihi (n. 20 miljoonaa), glaukooma, silmänpohjan ikärappeuma ja diabeteksen aiheuttama silmänpohjasairaus.

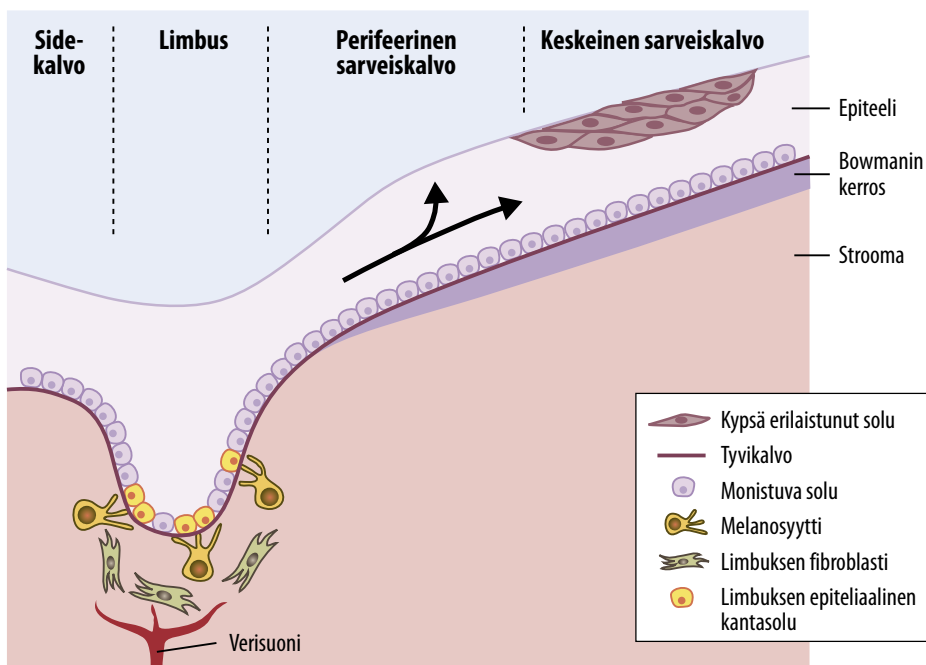
Suurimpaan osaan näistä sairauksista on nykyisin olemassa vaikuttava hoitomenetelmä: kaihileikkaus, pinnallinen lääketiputus, silmänsisäinen vasta-aineruiskutus tai silmänpohjan laserkäsitely. Sokeutuneista siis noin kymmenen miljoonaa kärsii vaikeista, muilla keinoin hoidettavissa olevista silmän pintasairauksista, joiden esiintyminen erityisesti kehittyvissä maissa on yleistä (Whitcher ym. 2001). Uusia tapauksia todetaan arviolta 1,5 miljoonaa vuosittain. Terve sarveiskalvo, silmän keskeisin ja pinnallinen kerros, on kirkas, mutta se voi samentua valoa läpäisemättömäksi vammaan, tulehduksen (aiheuttajana usein *Chlamydia trachomatis*) tai perinnöllisen sairauden vuoksi. Tällaisessa tilanteessa potilas hyötyisi kudospäisestä korjauksesta, joko läpäisevästä sarveiskalvosierreestä tai sarveiskalvon vahingoittuneiden pintakerrosten korvaamisesta siirteellä, kunhan silmänpohja on terve (Tan ym. 2012).

Kehittyneillä menetelmillä voidaan nykyisin korvata jopa sarveiskalvon sisin kerros eli endoteeli, joka ylläpitää sarveiskalvon aineenvaihduntaa. Endoteelin sairaudet ovat yleisiä vanhusväestössä. Vuonna 2010 Yhdysvalloissa tehtiin 42 700 sarveiskalvonsiirtoa, ja näistä melkein puolet kohdistui sarveiskalvon endoteeliin; viisi vuotta aikaisemmin tällaisten leik-

kausten osuus oli vain 5 % (Tan ym. 2012). Koska sameutuneen sarveiskalvon ennallistamiseen tarvittavasta biologisesta kudoksesta on pulaa, kuten muistakin kudossiirteistä, korvaavien kudoslähteiden kokeellinen tutkimus on herättänyt suuria toiveita (Nakamura ja Kinoshita 2011). Yksi mahdollinen ratkaisu voi olla vieraslajisiirto eli ksenotransplantaatio. Sarveiskalvoja onkin onnistuneesti siirretty perinnöllisesti käsitellyiltä sioilta apinoille (Ekser ym. 2012). Hoitamattomat silmätulehdukset ovat yleisiä kehittyvissä maissa, ja erityisesti niissä korvaavien menetelmien käyttö ihmisperäisen kudoksen rinnalla voi tulevaisuudessa lisätä siirtoleikkauksia. Sarveiskalvon läpäisevien siirtoleikkausten ongelmana on kuitenkin pitkä jälkiseuranta ja hyljinnäestöön tarvittava lääkitys.

Nykyisin yksi eniten rahoitusta saavista lääketieteen aloista on kantasoluilla tehtävä tutkimus, josta odotetaan lähivuosina lisää merkittäviä kliinisiä sovelluksia. Silmälääkärit ovat jo yli sadan vuoden ajan tietämättään nähneet rakolampulla tai biomikroskoopissa, miten kantasolut toimivat: pinnallinen sarveiskalvovaurio paranee itsestään kahdessa vuorokaudessa, kun kantasolut vaeltavat limbuksesta – sarveiskalvon ja silmämunan pinnalla sidekalvon välissä sijaitsevalta kapealta vyöhykkeeltä – ja ennallistavat näin sarveiskalvon epiteelin (KUVA). Vaikka yksittäisiä kantasoluja ei vielä osatakaan tunnistaa, limbuksen kantasoluja voidaan siirtää kudospalan mukana samentuneelle sarveiskalvolle, joka kirkastuu toimenpiteen jälkeen. Tämä palauttaa näön.

Ennen siirtoa kantasoluja sisältävää kudospalaa on kuitenkin kasvatettava laboratorioolosuhteissa menetelmillä, jotka edellyttävät solubiologisten työkalujen käyttöä. Sarveis-



**KUVA.** Limbus (Secker ja Daniels 2009). Limbuksen epiteelialiset kantasolut sijaitsevat epiteelin tyvikalvossa. Monistuvat solut jakaantuvat limbuksessa, josta ne vaeltavat kohti keskeistä sarveiskalvoa (nuolet) ja uudistavat Bowmanin kerroksen päällä olevan epiteelin. Limbuksen stroomassa on fibroblasteja, melanosyyttejä ja verisuonitusta.

kalvosta on poistettu pinnallisia kerroksia. Parhaat kliiniset tulokset on saavutettu, kun potilaan terveestä silmästä on siirretty kudosta samentuneeseen silmään, jonka limbus on tuhoutunut. Rama ym. (2010) tekivät yhteensä 125 limbusperäistä kantasolusiirtoa 113 silmään, ja toimenpiteistä 77 % arvioitiin onnistuneiksi: sarveiskalvot pysyivät täysin kirkkaina koko kymmenvuotisen seuranta-ajan. Marchinin ym. (2012) aineistossa siirroista luokiteltiin onnistuneiksi 63 %; tässä tutkimuksessa potilaita oli kuitenkin vähemmän ja seuranta-aika oli lyhyempi. Tulosten voidaan olettaa paranevan, kun soluviljelymenetelmät kehittyvät ja kun erilaisten merkkiaineiden avulla opitaan tunnistamaan tarkemmin kantasolut kudonäytteistä. Jos molempien silmien limbukset ovat tuhoutuneet, kantasolujen lähteenä joudutaan käyttämään muita kudoksia, joita viljelemällä saadaan riittävästi soluja siirrettäväksi. Kyseeseen tulevat silmän sidekalvon tai suun mukoosan epiteeli, vesikalvo ja ihon epiteeli sekä mesenkymaaliset tai embryonaaliset kantasolut (Di Girolamo 2011).

Fagerholm ym. (2010) valmistivat keino-tekoisesti sarveiskalvon solunulkoista rakennetta, jolla korvattiin kymmenen kartiorap-  
peumasta kärsivän potilaan sarveiskalvon pintakerros. Lähtömateriaalina käytettiin rekombinoitua kollageenia, joka ei aiheut-  
tanut hyljintäreaktiota. Vuoden kestäneessä seurannassa siirteet pysyivät kirkkaina ja sekä kyyneleritys että kosketustunto toimivat. Lää-  
kitystä ei tarvittu. Näin onnistuttiin ensim-  
mäisen kerran korvamaan osa sarveiskalvon omasta rakenteesta keino-tekoisella aineella ja palauttamaan sarveiskalvon optinen kirkkaus (Lagali ym. 2011). Wu ym. (2012) pystyivät osoittamaan laboratorio-olosuhteissa, miten strooma, sarveiskalvon paksuin ja tärkein kerros, voitiin valmistaa siten, että keino-tekoisen materiaali (polyesteriuretaaniurea) ohjasi sarveiskalvossa olleita kantasoluja erilaistumaan kohti alkuperäisen strooman ilmiä.

Sarveiskalvossa olevien kantasolujen erilais-  
tumisen ohjaaminen ja kasvun kiihdyttäminen keino-tekoisella aineella voivat tulevaisuudessa olla ratkaisu siirteiden kysynnän ja tarjonnan

maailmanlaajuiseen epäsuhtaan (Arjamaa 2012). Tämä kuitenkin edellyttää, että keino- tekoista biomateriaalia opitaan tuottamaan turvallisesti suuria määriä pienillä kustannuk- silla. Samentuneen sarveiskalvon onnistunees- sa biologisessa ennallistamisessa yhdistyvät hämmästyttävällä tavalla silmäkirurginen ja solubiologinen osaaminen, minkä ansiosta sokeasta saadaan jälleen näkevä. Silmälääkä- rienkin tulisi perehtyä nykyaikaisiin solubiolo- gisiin menetelmiin, joiden hallitseminen lisäksi nykyisten kädentaitojen sovellusmahdolli- suuksia. ■

#### KIRJALLISUUTTA

- Arjamaa O. Corneal reconstruction by stem cells and bio- engineering. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1407–9.
- Di Girolamo N. Stem cells of the human cornea. *Br Med Bull* 2011;100:191–207.
- Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, ym. Clinical xenotransplanta- tion: the next medical revolution? *Lancet* 2012;379:672–83.
- Fagerholm P, Lagali NS, Merrett K, ym. A biosynthetic alter- native to human donor tissue for inducing corneal regenera- tion: 24-month follow-up of a phase 1 clinical study. *Sci Transl Med* 2010;2:46ra61.
- Lagali N, Fagerholm P, Griffith M. Biosynthetic corneas: prospects for supplementing the human donor cornea supply. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:127–30.
- *Lancet*. Focusing on ophthalmology. *Lancet* 2012;379:1678.
- Marchini G, Pedrotti E, Pedrotti M, ym. Long-term effective- ness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patient with limbal stem cell deficiency due to chemical burns. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:255–67.
- Nakamura T, Kinoshita S. New hopes and strategies for the treatment of severe ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:274–8.
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, ym. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 2010;363:147–55.
- Secker GA, Daniels JT. Limbal epithelial stem cells of the cornea. *StemBook*, The Stem Cell Research Community 2009. DOI/10.3824/stembook.1.48.1, www.stembook.org.
- Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplan- tation. *Lancet* 2012;379:1749–61.
- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001;79:214–21.
- Wu J, Du Y, Watkins SC, ym. The engineering of organized human corneal tissue through the spatial guidance of corneal stromal stem cells. *Biomaterials* 2012;33:1343–52.



**OLLI ARJAMAA, LT, FT,**  
silmätautien erikoislääkäri  
Biologian laitos  
ja Turun yliopisto

**SIDONNAISUDET**  
Ei sidonnaisuuksia