

Nobelin palkinto kantasolututkijoille Gurdonille ja Yamanakalle



KUVA 1. Lauri Saxén luovuttamassa Yrjö Reenpää -mitalia John Gurdonille vuonna 1979. Suomen Kulttuurirahaston arkisto.



KUVA 2. Presidentti Sauli Niinistö luovutti Shinya Yamanakalle Millennium-palkinnon kesäkuussa 2012. Millennium-palkinnon arkisto.

Tieteelliset läpimurrot eivät aina saa heti ansaitsemaansa huomiota. Tämän sai kokea Sir John Gurdon, jolle myönnettiin tämän vuoden lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinto täsmälleen viisikymmentä vuotta keksintönsä jälkeen. Joskus huomionsoitusta ei tarvitse odottaa vuosikymmeniä, sillä tämän vuoden palkinnon Gurdonin kanssa jakava professori Shinya Yamanaka julkaisi keksintönsä vain kuusi vuotta sitten.

Suomalaiset ovat olleet näiden nobelistien palkitsemisessa etukenossa. John Gurdon sai jo vuonna 1979 Yrjö Reenpään palkinnon (**KUVA 1**), ja hän olikin ensimmäinen, jolle tämä palkinto myönnettiin. Shinya Yamanaka sai tämän vuoden kesäkuussa Millennium-palkinnon yhdessä Linus Torvaldsin kanssa (**KUVA 2**). Myös Aikakauskirja Duodecim pääkirjoituksissa tutkijoiden mer-

kitys on huomioitu jo varhain. Gurdonin menetelmästä kirjoitettiin 1970-luvulla (Saxén 1970) ja Yamanakan tutkimuksen merkityksestä vuonna 2008; jo tuolloin uumoiltiin kutsua Tukholmaan (Aalto-Setälä ym. 2008).

Palkitut ovat osoittaneet, että erilaistunut solu on ohjelmoitavissa alkion kantasoluksi, minkä jälkeen se kykenee erilaistumaan aikuiseksi yksilöksi. Gurdon teki kokeensa siirtämällä sammakon suoliston solun tumen tumattomaan munasoluun (Gurdon 1962). Yamanaka taas siirsi neljä geenii viljeltyihin fibroblasteihin, joista tuli alkion kantasolujen kaltaisia kantasoluja (Takahashi ja Yamanaka 2006). Yamanakan menetelmällä tuotettuja soluja kutsutaan uudelleen tilalle ohjelmoituiksi erittäin monikykyisiksi kantasoluiksi eli iPS-soluiksi. Tuman siirron kuuluisin esimerkki

on Dolly Partonin mukaan nimetty Dolly-lammas, joka tehtiin utareen solusta (Wilmut ym. 1997).

Ilmeisesti mikä tahansa solu ohjelmoituu alkion kantasoluksi tumattoman munasolun sisällä. Ohjelmointivirheitä tapahtuu kuitenkin runsaasti. Utareen solua yritettiin kloonata 477 kertaa ennen kuin onnistuttiin. Lymfosyyttiin kloonaminen onnistui yhdellä kerralla 10 000 yrityksestä. Erilaistuneen solun ohjelmointi aloitetaan poistamalla munasolun esituma kapillaarilla imemällä. Sen jälkeen joko kokonainen solu tai pelkkä tuma ruiskutetaan tumattomaan munasoluun, joka siirretään kasvamaan hormoneilla valeraskaaksi tehdyn emon kohtuun. Tähän niin sanottuun Dolly-menetelmään liittyy runsaasti sikiöaikaista kuolleisuutta ja synnytyksen jälkeisiä ongelmia, kuten keuhkojen epäkypsyyttä. Tämän

takia monet laboratoriot – myös Dollyn kloonannut Roslin-insituutti – ovat lopettaneet isojen eläinten kloonauksen. Toinen syy ovat Yamanakan iPS-solut, jotka tarjoavat mahdollisuuden erittäin monikykyisten kantasolujen tuottamiseen ilman munasoluja tai alkioita. Tuman siirtoon tarvittavien munasolujen käyttöä on pidetty julkisessa keskustelussa arveluttavana (Sariola 1997). Yamanakan menetelmän avulla välitetään tällaiset alkioon tai munasoluihin liittyvät eettiset ongelmat. Menetelmässä voidaan hyödyntää periaatteessa mitä tahansa aikuisen erilaistunutta solua, esimerkiksi iho- tai verisolua, johon vietään muutama alkion kantasolun geenit. Noin kuukauden aikana solu menettää erilaistumisensa ja alkaa käyttäytyä kuin alkion kantasolu.

Aikuisen yksilön kaikissa soluissa geenit ovat lähes samoja. Sikiönkehityksen aikana osa niistä lukkiutuu, eli niitä ei enää lueta proteiineiksi. On arvioitu, että ihmisen genomissa 20 000 geenistä vain reilut 5 000 ilmentyisi yhdessä erilaistuneessa solussa. Geenien lukkiutuminen perustuu sekä DNA:n kemialliseen muokkautumiseen että kromosomiston tiivi-

seen pakkautumiseen. Yamanakan kehittämä iPS-menetelmä pohjautuu muutaman keskeisen transkriptiotekijän (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) ilmentämiseen solussa, mikä johtaa kaikkien geenien globaaliin uudelleenohjelmoitumiseen. Menetelmään liittyy mutatoriski (Hussein ym. 2011), eikä uudelleenohjelmoituminen ole aina täydellistä. Kokonaisuutena menetelmä toimii kuitenkin hämmästyttävän hyvin, ja se mahdollistaa monikykyisten kantasolujen tuottamisen esimerkiksi iho- tai verisolusta suurella varmuudella.

Erilaistuneen solun uudelleenohjelmoinnilla on suuri merkitys lääketieteelliselle ja kehitysbiologiselle tutkimukselle. Näistä soluista kasvatetaan laboratoriossa erittäin monikykyisiä kantasolulinjoja, jotka voidaan erilaistaa periaatteessa kaikkiksi yksilön soluiksi ja kudoksiksi. Tämä tarjoaa täysin uuden mahdollisuuden tutkia geneettisiä sairauksia (Lahti ym. 2011, Kujala ym. 2012) ja kehittää uusia lääkkeitä (Otonkoski ja Wartiovaara 2009). Potilaan taudin aiheuttava geenivirhe on lisäksi mahdollista korjata soluviljelyssä; erilaistamisen jälkeen solut siirretään takaisin potilaaseen ilman pelkoa hyljinnästä. Tämä

tosin onnistuu nykyään vasta hiiripotilailla. Näistä soluista toivotaan apua monien tautien hoitoon, mutta kliinisten sovellusten kehittäminen vaatii vielä parempaa tietämystä solujen erilaistumisesta sekä uudelleenohjelmoitujen solujen aiheuttamista syöpäriskeistä.

Gurdonin ja Yamanakan keksinnöt erilaistuneen solun muuttamisesta takaisin kantasoluksi ovat olleet mullistavia koko kehitysbiologialle. Tulevaisuudessa yksi keskeinen haaste on solun uudelleenohjelmoitumisen mekanismien tarkempi ymmärtäminen, jotta tästä menetelmästä tulisi nykyistä tehokkaampi ja turvallisempi – ja lopulta kliinistä hoitoa. ■

KATRIINA AALTO-SETÄLÄ, dosentti, LKT

Tampereen yliopisto, biolääketieteellisen teknologian yksikkö ja TAYS, sydänkeskus

TIMO OTONKOSKI, lääketieteellisen kantasolututkimuksen professori

HYKS:n lastenlinikka ja Helsingin yliopisto, Biomedicin kantasolukeskus, molekyylineurologian ohjelma

HANNU SARIOLA, kehitysbiologian professori

Helsingin yliopisto, biolääketieteen laitos ja HYKS, HUSLAB, lastenpatologia

KIRJALLISUUTTA

- Aalto-Setälä K, Silvennoinen O, Otonkoski T. Ihmisen erilaistuneiden solujen uudelleenohjelmoituminen kantasoluiksi. *Duodecim* 2008;124:215–6.
- Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 1962;10:622–40.
- Hussein SM, Batada NN, Vuoristo S, ym. Copy number variation and selection during reprogramming to pluripotency. *Nature* 2011;471:58–62.

- Kujala K, Paavola J, Lahti A, ym. Cell model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia reveals early and delayed afterdepolarizations. *PLoS ONE* 2012;7:e44660.
- Lahti AL, Kujala VJ, Pekkanen-Mattila M, ym. Cardiomyocytes derived by iPS cell technology from a long QT syndrome type 2 patient display the disease phenotype. *Dis Model Mech* 2012;5:220–30.
- Otonkoski T, Wartiovaara A. Uudet kantasolutekniikat sairauksien mallintamisessa. *Duodecim* 2009;125:2415–6.

- Saxén L. Tumansiirot – askel uuteen, uljaaseen maailmaan? *Duodecim* 1970;86:367–8.
- Sariola H, Dolly ja kloonauksen etiikka. *Duodecim* 1997;113:693.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663–76.
- Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997;385:810–3.