

# Ihmisen kantasolut haima- ja maksasairauksien hoidossa

Haiman ja maksan kehitys liittyvät läheisesti toisiinsa. Kantasoluteknologian kehittyminen on mahdollistanut toimivien haiman endokriinisten solujen ja hepatosyyttien tuottamisen monikykyisistä ihmisen kantasoluista. Solujen erilaistaminen tapahtuu matkimalla kehitysbiologisia tapahtumia solumaljalla. Tutkimuksen tähtäimessä on solukorvaushoitojen kehittäminen diabetekseen ja maksan vajaatoimintaan. Saarekesolusiirrot ovat osoittaneet tämän strategian mahdollisuudet insuliinihoidon korvaajana. Maksasolusiirrotakin on alustavia lupaavia kliinisiä havaintoja, mutta siirrettävien solujen rajallinen kasvukapasiteetti rajoittaa hoidon tehoa. Teoriassa olisi myös mahdollista tuottaa autologisia haima- tai maksasoluja uudelleen ohjelmoimalla potilaan omia soluja. Toinen mahdollinen tulevaisuuden vaihtoehto on regeneraatio omien kudostantasolujen stimuloinnin avulla. Kehitys on tällä alueella kuitenkin edelleen perustutkimusvaiheessa.

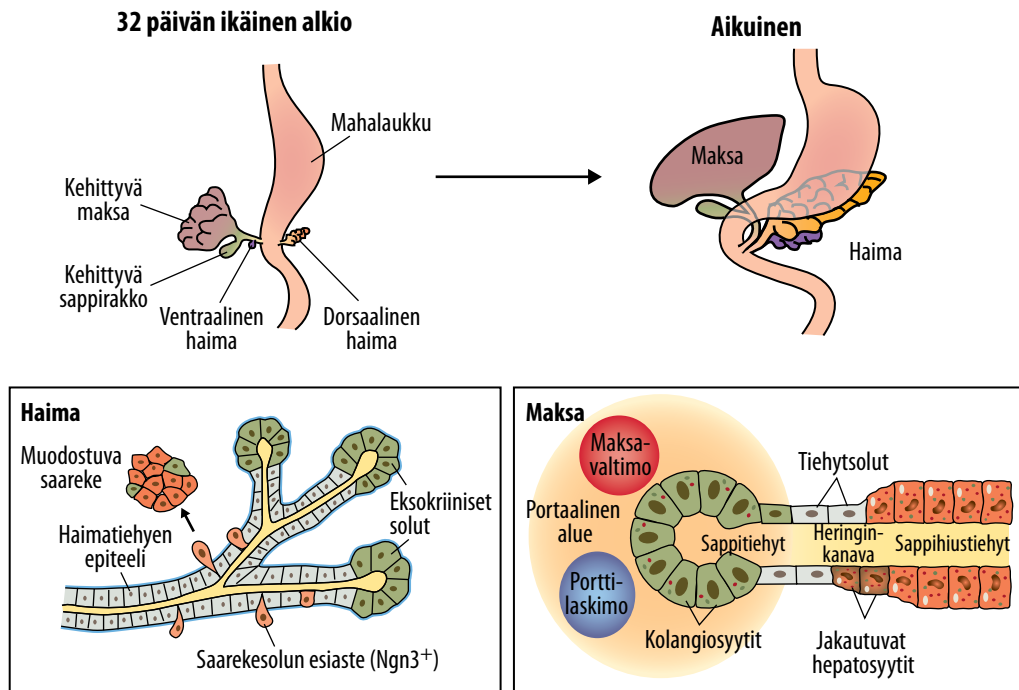
**Kantasoluja** voidaan ajatella olevan kahta päätyyppiä: erittäin monikykyiset eli pluripotentit kantasolut ja erilaistumiskyvyltään rajoittuneemmat kudostantasolut. Pluripotentit kantasolut ovat eräänlainen teknologinen artefakta; keinotekoisessa ympäristössä ylläpidettävä solutyyppejä, jolla on huomattava tutkimuksellinen merkitys mutta jonka terapeuttinen merkitys on edelleen arvoitus (1). Kudostantasolut taas ovat mikroympäristöstään riippuvaisia harvinaisia soluja, joiden merkitys kudosten uusiutumiseen on keskeinen mutta joiden terapeuttinen soveltaminen on vaikeaa. Maksa ja haima ovat endodermaalisia elimiä, joiden kehitysbiologiassa on paljon yhteistä.

Sekä haiman endokriinisten solujen että hepatosyyttien lääketieteellinen merkitys on suuri, ja molempia solutyyppejä on opittu tuottamaan laboratoriossa.

Tyyppin 1 diabetes on houkutteleva kohde kantasolututkimukselle, sillä saarekesolujen siirto elinluovuttajilta on tehokas hoito mutta rajoittavana tekijänä on saarekesolujen saatavuus. Insuliinia tuottavien solujen puute voitaisiin teoriassa korjata siirtämällä kantasoluista erilaistettuja insuliinia tuottavia soluja, jolloin olisi olemassa ehtymätön lähde solusiirtoja varten. Toinen kiinnostava kohde kantasoluhoidoille ovat maksan sairaudet. Toiminnallisia hepatosyyttejä pystytään erilaistamaan solumaljalla, ja näitä soluja voitaisiin käyttää korvaamaan hiipuvaa maksan toimintaa. Tällä hetkellä haima- tai maksasairauksien hoidossa ei ole kantasoluihin perustuvia hoitoja kliinisessä tutkimusvaiheessa, koska tekniikat eivät ole vielä riittävän kehittyneitä ja solujen erilaistumista solumaljalla ei riittävän hyvin pystytä säätämään. Ala on kuitenkin kiihkeän tutkimuksen kohde, ja tilanne voi lähivuosina muuttua nopeastikin.

## Haiman ja maksan kehitys

Haima ja maksa saavat alkunsa gastrulaation jälkeen samasta alkiosolukerroksesta, endodermistä. Endodermi muodostaa alkusuolen, josta lähteivistä silmuista maksan ja haiman aiheet muodostuvat (2). Maksan kehitys alkaa päivänä 21 ja haiman kehitys pian tämän jälkeen päivänä 25 (3). Haiman kehityksessä kaksi silmua muodostuu eri puolille alkusuolta (dorsaalinen ja ventraalinen haimasilmu), kun taas maksa kehittyy yhdestä silmusta, joka siioittuu anteriorisen endodermin ventraaliselle puolelle ventraalisen haimasilmun viereen.



**KUVA 1.** Sekä haima että maksa saavat alkunsa endodermin muodostamasta alkusuolesta. Haiman kehityksessä kaksi silmua muodostuu eri puolille alkusuolta (dorsaalinen ja ventraalinen haimasilmu). Maksasilmu muodostuu ventraaliselle puolelle alkusuolta haimasilmun viereen. Vähitellen haiman ventraalinen osa kiertää dorsaalisen alle ja haiman kaksi aihetta yhtyvät toisiinsa muodostaen lopullisen haiman. Sekä maksa että haima kehittyvät tiehytputkiston haaroittumisen

kautta. Kehittyvässä haimassa endokriinisten solujen Ngn3-positiiviset esiasteet irtautuvat haimatiehyistä ja muodostavat Langerhansin saarekkeitä eksokriinisen kudoksen sisään. Aikuisen maksan kudoksentasolujen alkuperä on vielä epäselvä. Kuvassa on esitetty kaksi mahdollista kudoksentasolutyyppeä; Heringin kanavien ympärillä sijaitsevat tiehytsolut ja jo kypsät hepatosyytit, jotka ulkoisten signaalien aktivoimana alkavat jakautua ja erilaistua uusiksi hepatosyyteiksi.

Haiman, kuten kaikkien elimien, kehitys on monimutkainen kolmiulotteinen prosessi, jota säätelevät kudosten väliset signaalit (KUVA 1). Signaalit ovat kaikille kudoksille yhteisiä, kuten fibroblastikasvutekijät (FGF), BMP ja Wnt, mutta niiden vaikutukset johtavat erilaisiin lopputuloksiin riippuen ajoituksesta, pitoisuudesta ja kudoksen kehitystasesta. Ensimmäisen vaiheen aikana haimasilmuissa tapahtuu aktiivisten solujen jakautumista ympäröivästä mesodermista tulevien viestien stimuloimana, jolloin muodostuu kerrostunut epiteeli (4, 5). Seuraavaksi epiteelin soluissa tapahtuu polarisoitumista, jonka seurauksena epiteelin sisään syntyy mikroskooppisia onteloita (6). Pian erilliset ontelot sulautuvat yhteen ja muodostavat tiehytverkoston. Myö-

hemmin ventraalinen haimasilmu kiertyy vähitellen dorsaalisen alle ja haiman kaksi aihetta yhtyvät toisiinsa sikiön kuudennen kehitysviikon aikana. Kolmannella raskauskuulla endokriiniset solut irtautuvat vähitellen haimatiehyen runko-osasta ja muodostavat Langerhansin saarekkeitä. Endokriinista erilaistumista tässä vaiheessa ajaa transkriptiotekijä neurogeniini 3 (Ngn3). Runko-osaan jäävät solut muodostavat lopulliset haimatiehyet, kun taas kärkialueiden soluista muodostuu ruoansulatushormoneja tuottavia eksokriinisia soluja. Ngn3:n lisäksi haimakehitystä säätelevät monet transkriptiotekijät, kuten Pdx1, Ptf1a, GATA6, RFX6, NEUROD1 (4, 5). Kyseisten transkriptiotekijöiden tärkeyttä haiman kehityksessä kuvastaa se, että mutaatiot niitä koo-

daavissa geeneissä johtavat haiman kehityshäiriöön ja vastasyntyneen diabetekseen (7).

Tulevan maksasilmun kohdalla sijaitsevat alkusuolen solut ilmentävät alfafetoproteiinia (AFP) jo kolmannella raskausviikolla, mikä on ensimmäinen merkki maksan kehityksestä (8). Neljännellä raskausviikolla alkusuolesta kuroutuu hepatoblasteista koostuva maksasilmu. Maksan kehitykselle on tärkeää alhainen FGF-pitoisuus, ja maksaendodermi liikkuukin kehityksen aikana kauemmas kehittyvästä sydäimestä, joka on alkion pääasiallinen FGF:ää erittävä kudus. Wnt-signaali puolestaan on tärkeää aivan maksan kehityksen alkuvaiheissa, mutta tämä signaali poistuu pian, kunnes sen aktivaatio tarvitaan ohjaamaan hepatoblastien kypsymistä hepatosyyteiksi. Hepatoblasteja kutsutaan myös ”maksan kantasoluiksi”, koska ne voivat erilaistua sekä hepatosyyteiksi että maksan sappitiehyiden epiteelisoluiksi, kolangiosyyteiksi (9). Hepatoblastien kypsymistä hepatosyyteiksi ohjaavat kasvutekijät kuten onkostiini M, VEGF, HGF ja IL-6. Myös kortikosteroideilla on tässä tärkeä merkitys. Lopullinen maksan toiminnallinen kypsyminen tapahtuu vasta syntymän jälkeen (10).

### Haiman saarekesolujen erilaistaminen kantasoluista

Pluripotentit kantasolut, siis joko alkion kantasolut tai erilaistuneesta solusta indusoidut iPS-solut, tarjoavat ainutlaatuisia mahdollisuuksia tuottaa laboratoriossa erilaisia solutyyppejä, joita voidaan käyttää sairausmekanismien tutkimiseen ja solukorvaushoitojen kehittämiseen. Jotta pluripotenteista soluista pystyttäisiin erilaistamaan haiman endokriinisia soluja, tulee kehitysbiologisia tapahtumia mallintaa solumaljalla. Ensimmäinen vaihe erilaistumisessa on kaikkein kriittisin, koska solut täytyy ohjata spesifisesti alkion endodermin suuntaan, jotta voidaan välttää solujen myöhempi ohjautuminen esimerkiksi ektodermin (hermosolujen) tai mesodermin (sidekudoksen) soluiksi.

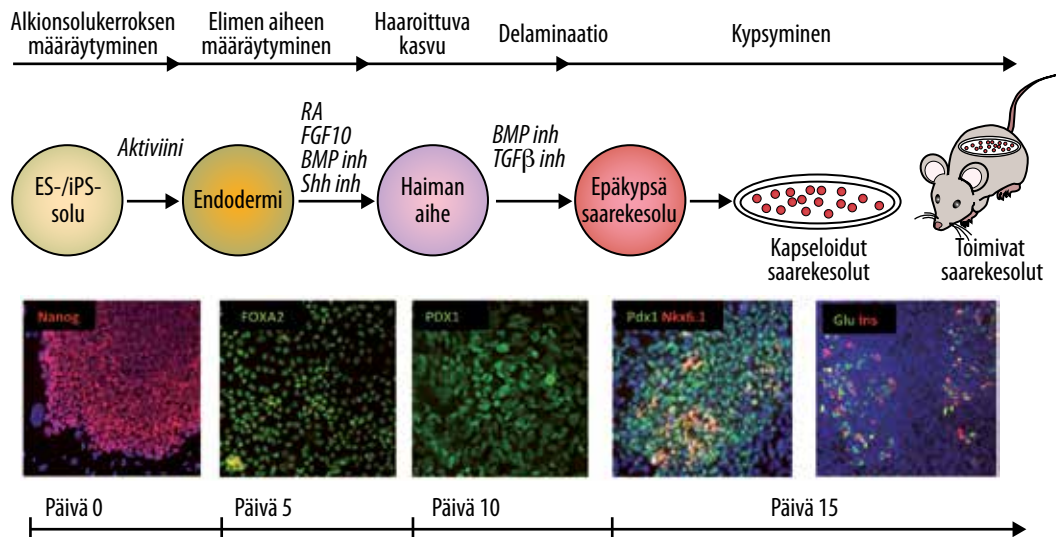
Alkiossa tuotettava kasvutekijä Nodal on keskeinen endodermin indusoija. Solumaljalla

sama vaikutus voidaan saavuttaa suurella aktiiviini A -kasvutekijän pitoisuudella (11). Tässä vaiheessa solut voivat jatkaa kehitystään joko haiman tai maksan mutta myös muiden endodermaalisten elinten, kuten keuhkojen tai suolen suuntaan. Haiman kehityksen indusoimiseksi on tärkeää estää Sonic Hedgehog -tekijän vaikutus ja samaan aikaan stimuloida soluja retinoidihapolla (12). Lisäksi BMP-vaikutuksen kontrollointi on keskeistä. **KUVASSA 2** on esitetty eri vaiheet, joilla soluja ohjataan insuliinia tuottavien solujen suuntaan.

Edellä kuvatulla menetelmällä voidaan tuottaa sikiökautisia haimasoluja täysin muistuttavia esiasteisia soluja, joista osa (noin 20 %) tuottaa myös saarekehormoneja, kuten insuliinia ja glukagonia. Nämä solut ovat kuitenkin toiminnallisesti epäkypsiä, eikä niiden insuliinieritys pysty reagoimaan kunnolla esimerkiksi glukoositason muutoksiin. Jos solut siirretään koe-eläimiin, kuten immuunipuutteisiin hiiriin, vaiheessa jossa ne eivät ole vielä alkaneet ilmentää insuliinia, ne pystyvät kuitenkin kypsymään täysin toimiviksi saarekesoluiksi, joissa esiintyy eri saarekehormoneja samalla tavalla kuin normaaleissa Langerhansin saarekkeissa (12). Erittäin tärkeää on, että nämä solut voivat kypsyttyään normalisoida diabeettisen hiiren aineenvaihdunnan (12, 13). Kliinisiä kokeita ajatellen on lupaavaa, että solut selviytyvät, erilaistuvat ja toimivat hyvin myös puoliläpäisevästä kalvosta koostuvassa kapselissa (14).

### Maksasolujen erilaistaminen kantasoluista

Lukuisat tutkimusraportit ovat osoittaneet, että sekä hiiren että ihmisen alkiokantasoluista ja iPS-soluista on mahdollista erilaistaa maksasoluja läheisesti muistuttavia soluja (15, 16). Prosessin ensimmäinen vaihe, endodermin induktio, on identtinen haiman erilaistuksen kanssa. Tämän jälkeen endodermaaliset solut ohjataan hepatoblasteiksi stimuloimalla soluja FGF- ja BMP- kasvutekijöillä. Lopuksi solut kypsytetään hepatosyyteiksi esimerkiksi HGF:n, onkostiini M:n ja glukokortikoidien avulla (**KUVA 3**). Hepatosyyttien erilaistaminen



**KUVA 2.** Haiman endokriinisten solujen erilaistaminen monikykyisistä kantasoluista. Pluripotentit solut (ES tai iPS), ilmentävät tumassa Nanog-transkriptiotekijää. Solut ohjataan endodermin suuntaan aktiviinikasvutekijän avulla, jolloin solut alkavat ilmentää muun muassa FOXA2-tekijää. Seuraavaksi solut ohjataan haiman aiheen suuntaan lisäämällä elatusnesteeseen retinoidihappoa (RA), FGF10-kasvutekijää ja sonic hedgehog- sekä BMP-tekijöiden estäjää. Täs-

sä vaiheessa soluissa alkavat ilmetä transkriptiotekijät Pdx1 ja Nkx6.1. Pian osa soluista alkaa tuottaa haiman hormoneja, kuten insuliinia ja glukagonia, mutta ne ovat kuitenkin vielä toiminnallisesti epäkypsiä. Koko elimen kehitys on solumaljalla tiivistetty kahden viikon mittaiseksi. Solut pystyvät koe-eläimiin siirrettyinä kypsyään toiminnallisiksi endokriinisiksi soluiksi noin 3–4 kuukauden aikana.

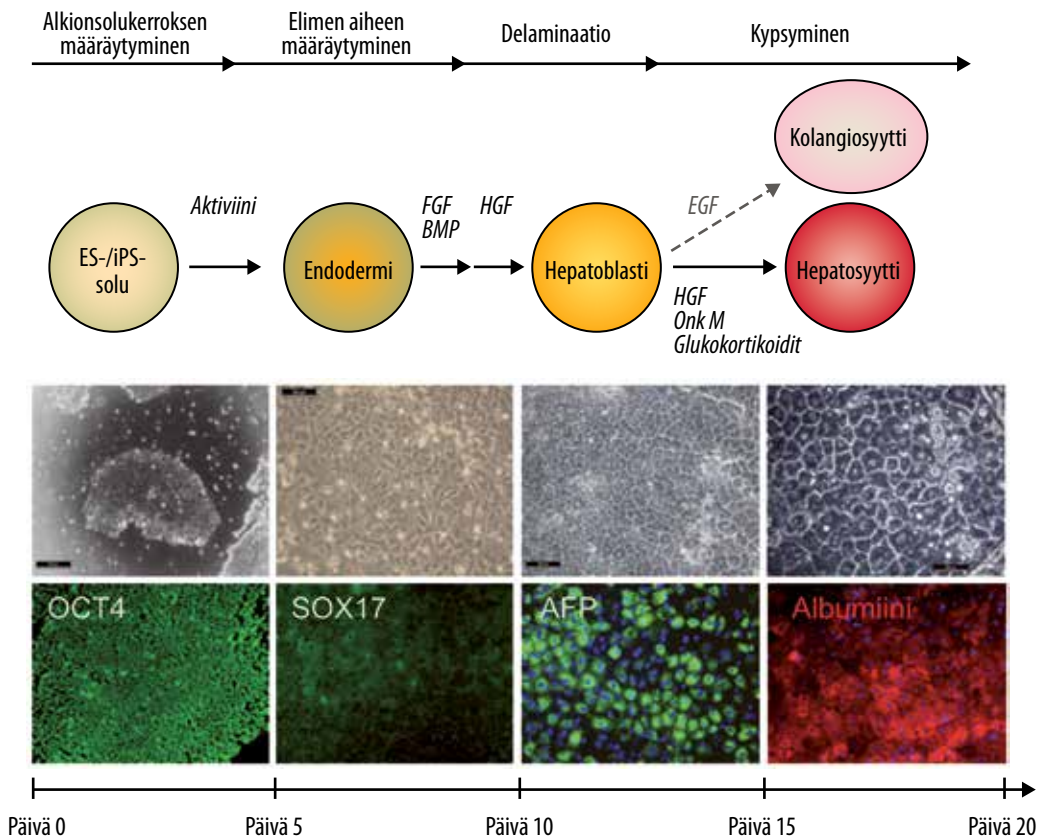
pluripotentteista kantasoluista kestää noin kolmesta neljään viikkoa riippuen käytetystä menetelmästä. Perinnöllisiä maksasairauksia sairastavien potilaiden iPS-soluista erilaistetuilla hepatosyyteillä on pystytty osoittamaan, että solumalli toistaa odotettuja hepatosyyteille spesifisiä patologisia ilmiöitä (17). Lääketeollisuudella on suuri kiinnostus ihmisen iPS-soluperäisille maksasolumalleille, joita voitaisiin käyttää lääkeainekandidaattien ensi vaiheen testaukseen (18).

Ihmisen kantasoluista erilaistettuja hepatosyyttejä on myös siirretty hiiren maksaan ja osoitettu, että ne pystyvät integroitumaan toimiviksi maksasoluiksi (19). Iso ongelma on kuitenkin se, että näiden solujen jakautumiskapasiteetti on hyvin rajallinen, jolloin terapeuttilinen vaikutus vastaanottajan maksatoiminnalle on jäänyt mitättömäksi. Hiljattain on raportoitu uudesta lupaavasta strategiasta, joka mahdollistaa jakautumiskykyisten maksan progenitorisolujen tuottamisen suoraan ihmisen fibroblasteista, ilman että solut mis-

sään vaiheessa muuttuvat pluripotentteiksi kantasoluiksi (20). Tällä menetelmällä tuotetut hepatosyytit pystyvät jakautumaan merkittävästi paremmin hiiren maksassa.

## Haiman ja maksan kudokantasolut

Haiman regeneraatiokyky on hyvin rajallinen ja beetasolujen massa suurenee vain vähän ensimmäisten ikävuosien jälkeen. Pitkään ajateltiin, että haiman tiehytrakenteissa sijaitsee kantasoluja, jotka tarvittaessa pystyvät erilaistumaan insuliinia tuottaviksi soluiksi. Tämä hypoteesi kuitenkin koki kovan kolauksen, kun hiiressä pystyttiin osoittamaan että aikuisen beetasolut lisääntyvät vain jakautumalla ilman uudismuodostusta kantasoluista (21). Myöhemmin on osoitettu, että haiman soluissa on plastisuutta, eli esimerkiksi eksokriiniset solut voivat tietyssä tilanteessa muuttua insuliinia tuottaviksi soluiksi (22), kuten myös glukagonia tuottavat alfasolut (23). Myös ihmisen beetasolut ovat soluviljelmässä



**KUVA 3.** Maksasolujen erilaistaminen monikykyisistä kantasoluista. Kantasolut erilaistetaan ensin endodermin suuntaan kuten haiman erilaistuksessa. Tämän jälkeen endodermisolut ohjataan maksan aihoksi viljelemällä niitä FGF- ja BMP- kasvutekijöitä sisältävässä elatusnesteessä. Kehitys hepatoblasteiksi tapahtuu altistamalla solut hepatosyyttikasvutekijälle (HGF). Lopullinen kypsytyks hepatosyyttien kaltaiseksi soluiksi vaatii onkostatini M- ja kortikosteroidivaiku-

tusta. Valomikroskooppikuvat soluista erilaistuksen eri aikapisteessä osoittavat, miten solut muuttuvat maksasolun tyyppisiksi. Immunofluoresenssivärykset osoittavat eri kehitysvaiheille tyypillisten proteiinien ilmaantumisen: OCT4 kuvaa pluripotentteja soluja, SOX17 endodermisoluja, AFP on merkki hepatoblastien ilmaantumisesta ja albumiini kypsistä hepatosyyttien kaltaisista soluista.

plastisia, mutta varmuutta näiden mekanismien merkityksestä haiman fysiologiassa ei ole. Obduktionäytteiden tutkimuksissa on todettu saarekkeiden lukumäärän lisääntyvän ihmisillä esimerkiksi raskauden aikana, mikä viittaa uusien saarekkeiden muodostumiseen (24). Vallitsevan käsityksen mukaan haimassa ei kuitenkaan ole varsinaisia kudostantasoluja, vaan beetasolujen rajallinen regeneraatio perustuu solujen jakautumiseen tai erityistilanteissa uusien saarekkeiden muodostumiseen muista haimasolutyypeistä. Hiljattain on kuvattu maksan tuottavan uutta kasvutekijää,

beetatrofina, jonka uskotaan olevan potentti ja spesifinen beetasolujen kasvutekijä (25). Tämän tekijän hoidollisesta hyödyntämisestä ei ole kuitenkaan vielä mitään näyttöä.

Toisin kuin haiman, maksan regeneraatio-kyky on hyvä. Yksinkertaisen maksavaurion sattuessa aikuisen hepatosyytit pystyvät jakautumaan ja korvamaan menetetyn kudoksen. Tilan pitkittyessä – esimerkiksi kroonisten maksasairauksien tai myrkytystilojen yhteydessä – maksan periportaalisella alueella Heringin kanavien ympäristössä sijaitsevat kudostantasolut kykenevät tietyissä rajoissa



jakautumaan ja erilaistumaan hepatosyyteiksi ja kolangiosyyteiksi. Tätä kutsutaan kantasoluvasteeksi tai duktaaliseksi reaktioksi. Vaikka nykyään ollaankin yksimielisiä kantasoluvasteesta, maksan kuduskantasolujen varsinainen luonne on edelleen avoin kysymys. Ei ole täysin selvää, ovatko jakautuvat solut hepatoblastien kaltaisia kaksikykyisiä kantasoluja vai kenties kypsiä maksasoluja, jotka tiettyjen signaalien seurauksena aktivoituvat ilmentämään hepatoblasteille ominaisia geenejä. Maksan kuduskantasolujen tutkimusta vaikeuttaa niiden vähäinen määrä sekä kantasoluille spesifisten merkkiominaisuuksien puuttuminen (26).

### Diabeteksen soluhoidot

Haiman saarekkeiden allotransplantaatiossa elinluovuttajan haimasta eristetään Langerhansin saarekkeet, jotka infusoidaan vastaanottajan porttilaskimoon, jota kautta saarekkeet päätyvät eri puolille maksaa. Ensimmäinen onnistunut saarekesolusiirto tehtiin vuonna 1990 (27). Tulokset olivat alkuun huonoja, mutta niin sanottu Edmontonin protokolla muutti tilanteen (28). Kahden solusiirron jälkeen insuliinihoito voidaan yleensä lopettaa, mutta viiden vuoden kuluttua vain hyvin harva saarekesolusiirron saaneista pystyy elämään ilman insuliini-injektioita (29). Toisaalta valtaosa siirteistä toimii edelleen osittain, josta osoituksena C-peptidipitoisuudet pysyvät mitattavissa. Tämä pienikin oma insuliinineritys vaikuttaa positiivisesti hoitotasapainoon ja vähentää ratkaisevasti vaikeiden hypoglykemioiden esiintyvyyttä.

Saarekesolusiirrot ovat edelleen kokeellista hoitoa. Siirteiden tehon hiipumisen lisäksi toinen ilmeinen ongelma on saarekkeiden saataavuus. Yhden potilaan hoitamiseksi tarvitaan kahden tai kolmen elinluovuttajan solut. Monen suomalaisen elinluovuttajan haima lähetetään Uppsalaan, missä on jatkuvasti päivystävä saareke-eristyslaboratorio. Eristetyt saarekkeet lähetetään osallistuviin hoitokeskuksiin. Suomessa saarekesolusiirron on saanut ainakin kahdeksan diabeetikkoa, joista valtaosa on saanut siirrosta selkeää kliinistä hyötyä (Kaija Salmela, suullinen tiedonanto). Kaikki potilaat

ovat saaneet saarekesiirron munuaissiirron jälkeen, joten hyljinnäestolääkitys on heille ollut joka tapauksessa tarpeen.

Viimeisen 15 vuoden aikana toteutettu kliininen saarekesiirtotoiminta on osoittanut, että tyyppin 1 diabeetikolle on mahdollista palauttaa lähes normaali verengluukoosin hallinta solusiirron avulla. Samalla on tullut selväksi, että elinluovuttajilta peräisin oleva solulähde ei mahdollista hoidon laajamittaista soveltamista. Lisäksi on ilmeistä, että soluhuolto pitäisi pystyä toteuttamaan jo ennen diabeteksen terminaalisten elinkomplikaatioiden kehittymistä. Tämä motivoi kehittämään vaihtoehtoihin solulähteisiin perustuvia hoitomuotoja, jotka parhaassa tapauksessa voitaisiin toteuttaa ilman merkittävää vastaanottajan immunosuppressiota. Kuten edellä on kuvattu, monikykyisistä kantasoluista on jo pystytty tuottamaan kalvorakenteisiin pakattuja solusiirteitä, jotka pystyvät normalisoimaan diabeteksen hiirillä. Tähän perustuen Yhdysvalloissa odotetaan ensimmäisten kliinisten kokeiden alkamista, mikäli kansallinen lääkevirasto myöntää toiminnalle luvan, jota lääkeyritys on hake-massa.

### Soluhoidot maksasairauksissa

Maksansiirto on vaikean akuutin tai kroonisen maksavaurion vakiintunut hoitomuoto, jonka pitkäaikaiset eloonjäämisosuudet ovat nykyisin noin 80 %. Ongelmina ovat kuitenkin siirteiden liian vähäinen saatavuus, siirtoleikkaukseen liittyvät kirurgiset ongelmat sekä elinikäisen hylkimislääkityksen aiheuttamat haittavaikutukset. Niinpä ei ole yllättävää, että kypsiin hepatosyyttien siirtoa on kokeiltu jo parin vuosikymmenen ajan vaikeiden maksasairauksien hoidossa. Tutkimuskohteena ovat olleet: 1) Maksan toiminnan pysyvä parantaminen infusoimalla hepatosyyttejä maksaan tai vatsaonteloon tai asettamalla maksasoluja sisältävä kapseli kehoon. 2) Maksan henkeä uhkaavan vajaatoiminnan tilapäinen parantaminen maksasoluiinfusiolla maksasiirrettä odotettaessa ("silta siirtoon"). 3) Maksaperäisen geneettisen vian (muun muassa hyperkolesterolemia, hyyytymistekijäpuutokset)

korjaaminen infusoimalla terveitä hepatosyyttejä maksaan. 4) Hepatosyyttien käyttö kehon ulkoisessa dialyysilaitteessa ("keinomaksa") puhdistamaan potilaan veri odoteltaessa maksavaurion parantumista tai maksasiirrettä. Näissä tutkimuksissa maksasolusiirteiden on raportoitu parantaneen äkillisestä maksavauriosta ja enkefalopatiasta kärsivien potilaiden tilaa merkittävästi (30). Aikuisen maksasolujen integroitumis- ja selviytymiskyky siirron jälkeen on kuitenkin huono, ja kaikkien tutkimuskohteiden osalta voidaan lyhyesti todeta, että tulokset ovat olleet pääosin pettymyksiä eikä soluterapialla ole kyetty korvaamaan perinteistä maksansiirtoa (31, 32).

Luuytimen mesenkymaalisia ja hematopoeettisia kantasoluja on tutkittu runsaasti maksasairauksien hoidossa hiirimalleissa. Maksaan injisoitujen kantasolujen on osoitettu parantava hiirten selviämistä kokeellisesta maksavauriosta. Toimenpiteen on myös osoitettu ehkäisevän maksakirroosin etenemistä. Maksakirroosissa keskeistä on jatkuva tulehdusreaktio, joka johtaa hepatosyyttien tuhoutumiseen ja sinusoidaalisten tähtisolujen lisääntyneeseen kollageenin ja muiden fibrootisten proteiinien tuotantoon. Erityisesti mesenkymaalisten kantasolujen on osoitettu tuottavan sekä tulehdusta että fibroosia ehkäiseviä sytokiineja sekä lisäävän tähtisolujen apoptoosia. Mesenkymaalisten kantasolujen uskotaan parantavan hepatosyyttien "mikroympäristöä" sekä auttavan maksasolujen regeneraatiota ja näin hidastavan maksan vajaa-

toiminnan kehittymistä. Kliinisiä tutkimuksia mesenkymaalisten ja hematopoeettisten solusiirtojen käytöstä ihmisillä on julkaistu jo parisen kymmentä. Niissä useimmissa on osoitettu maksatilanteen tilapäisesti helpottuvan, mutta pitkäaikaistulokset ovat olleet vaatimattomat (33, 34).

Vaurioituneiden tai geenivirhettä kantavien maksasolujen korvaamista pluripotenteista kantasoluista jalostetuilla hepatosyyteillä pidetään keskeisenä kantasoluteknologian tavoitteena. iPS-soluista voitaisiin muodostaa solupankki, josta maksasolusiirtoa tarvitselle voidaan valita kudosaantigeenien suhteen sopivat solut, mikä vähentäisi hylkimisenestolääkkeiden tarvetta. Potilaan omien kantasolujen käyttö poistaisi immunosuppression tarpeen kokonaan. Vaikka hiirimalleissa menestyksellisiä soluhoidoja on raportoitu, potilashoidossa tavoitteisiin pääseminen näyttää vielä vaativan tutkimustyötä. Keskeisiä ratkaistavia ongelmia ovat solujen pitkäaikainen toimivuus ja turvallisuus (35).

## Lopuksi

Kantasolubiologisen tutkimuksen kehitys on ennennäkemättömän nopeaa. Sen seurauksena mahdollisesti kehittyvien kliinisten hoitomuotojen tulevaisuutta on vaikea arvioida. Tyypin 1 diabetes ja maksan vajaatoiminta ovat hyviä esimerkkejä sairauksista, joissa solukorvaushoidot voisivat perustellusti mullistaa nykyhoidon. Optimismiin on siis syytä. ■

\* \* \*

Haima- ja maksasolututkimuksiamme ovat tukeneet Suomen Akatemia, TEKES, Sigrid Juséliuksen Säätiö sekä HUS. Kiitämme Diego Balboa Alonsoa kuvan 2 immunofluoresenssikuviista.

**ELINA HAKONEN, LT, erikoistuva lääkäri**  
**SANNA TOIVONEN, FM, tohtorikoulutettava**  
**HANNU JALANKO, professori, osastonylilääkäri**  
HYKS:n lastenkliniikka

**TIMO OTONKOSKI, LKT, professori, ylilääkäri**  
Helsingin yliopisto, Molekyylineurologian tutkimusohjelma  
ja Biomedicum kantasolukeskus  
HYKS:n lastenkliniikka

**SIDONNAISUDET**  
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Weltner J, Trokovic R, Otonkoski T. Indusoidut pluripotenti kantasolut lääketieteellisessä tutkimuksessa. *Duodecim* 2014;130:785–92.
2. Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008;322:1490–4.
3. Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, ym. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes* 2013;62:3514–22.
4. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn* 2011;240:530–65.
5. Shih HP, Wang A, Sander M. Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:81–105.
6. Kesavan G, Sand FW, Greiner TU, ym. Cdc42-mediated tubulogenesis controls cell specification. *Cell* 2009;139:791–801.
7. Huopio H, Otonkoski T. Vastasyntynyeen diabetes. *Duodecim* 2011;127: 534–41.
8. Gualdi R, Bossard P, Zheng M, Hamada Y, Coleman JR, Zaret KS. Hepatic specification of the gut endoderm in vitro: cell signaling and transcriptional control. *Genes Dev* 1996;10:1670–82.
9. Lemaigre FP. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137:62–79.
10. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010;18:175–89.
11. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, Kelly OG, Kroon E, Baetge EE. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2005;23:1534–41.
12. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, ym. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008;26:443–52.
13. Rezanian A, Bruin JE, Riedel MJ, ym. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes* 2012; 61:2016–29.
14. Bruin JE, Rezanian A, Xu J, ym. Maturation and function of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors in macroencapsulation devices following transplant into mice. *Diabetologia* 2013; 56:1987–98.
15. Zhou WL, Medine CN, Zhu L, Hay DC. Stem cell differentiation and human liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2018–25.
16. Behbahan IS, Duan Y, Lam A, ym. New approaches in the differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells toward hepatocytes. *Stem Cell Rev* 2011;7:748–59.
17. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, ym. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. *J Clin Invest* 2010;120:3127–36.
18. Greenhough S, Medine CN, Hay DC. Pluripotent stem cell derived hepatocyte like cells and their potential in toxicity screening. *Toxicology* 2010;278:250–5.
19. Yusa K, Rashid ST, Strick-Marchand H, ym. Targeted gene correction of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011;478:391–4.
20. Zhu S, Rezvani M, Harbell J, ym. Mouse liver repopulation with hepatocytes generated from human fibroblasts. *Nature* 2014;508:93–7.
21. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004;429:41–6.
22. Baeyens L, Lemper M, Leuckx G, ym. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice. *Nat Biotechnol* 2014;32:76–83.
23. Thorel F, Népote V, Avril I, ym. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature* 2010;464:1149–54.
24. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, ym. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 2010;53:2167–76.
25. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic  $\beta$  cell proliferation. *Cell* 2013;153:747–58.
26. Christ B, Pelz S. Implication of hepatic stem cells in functional liver repopulation. *Cytometry A* 2013;83:90–102.
27. Tzakis AG, Ricordi C, Alejandro R, ym. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet* 1990;336:402–5.
28. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, ym. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230–8.
29. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, ym. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060–9.
30. Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, ym. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997;63:559–69.
31. Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation* 2006;82:441–9.
32. Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:183–5.
33. Palakkan AA, Hay DC, Anil Kumar PR, Kumary TV, Ross JA. Liver tissue engineering and cell sources: issues and challenges. *Liver Int* 2013;33:666–76.
34. Forbes SJ, Newsome PN. New horizons for stem cell therapy in liver disease. *J Hepatol* 2012;56:496–9.
35. Dianat N, Steichen C, Vallier L, Weber A, Dubart-Kupperschmitt A. Human pluripotent stem cells for modelling human liver diseases and cell therapy. *Curr Gene Ther* 2013;13:120–32.

## Summary

**Human stem cells in the treatment of pancreatic and hepatic diseases**

The pancreas and the liver are developmentally closely connected with each other. The development of stem cell technology has enabled the production of functional pancreatic endocrine cells and hepatocytes from pluripotent human stem cells. The differentiation of cells takes place by mimicking the events of developmental biology on a cell culture dish. The research is aiming at the development of cell replacement therapy for diabetes and hepatic insufficiency. Transplantations of islet cells have proven the possibilities of this strategy as a replacement of insulin therapy. Although there are promising initial clinical observations on hepatocyte transplantation, the limited growth capacity of these cells restricts the efficiency of the treatment.